

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07K 5/078

A61K 38/05

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98807763.9

[43]公开日 2000年9月6日

[11]公开号 CN 1265674A

[22]申请日 1998.7.30 [21]申请号 98807763.9

[30]优先权

[32]1997.7.31 [33]US [31]08/920,353

[86]国际申请 PCT/US98/15312 1998.7.30

[87]国际公布 WO99/06434 英 1999.2.11

[85]进入国家阶段日期 2000.1.31

[71]申请人 伊兰药品公司

地址 美国加利福尼亚州

共同申请人 美国家用产品公司

[72]发明人 S·阿什维尔 F·S·格兰特

A·W·康拉迪 A·克雷夫特

L·J·隆巴尔多 M·A·普雷斯

D·萨兰塔基斯 C·M·塞姆科

E·D·索尔塞特

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 温宏艳

权利要求书 19 页 说明书 104 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 能抑制由 VLA-4 介导的白细胞粘连的 4-氨基苯基丙氨酸化合物

[57]摘要

公开的是一些能结合 VLA-4 的化合物。其中某些化合物也能抑制白细胞粘连,且尤其是 VLA-4 介导的白细胞粘连。这样的化合物可用于治疗人类等哺乳动物患者中的炎性疾病,例如哮喘、阿尔茨海默病、动脉粥样硬化症、艾 滋性痴呆、糖尿病、炎性肠疾病、类风湿性关节炎、组织移植、肿瘤转移和心肌缺血。这些化合物也可以为治疗多硬化症等炎性脑疾病而给药。

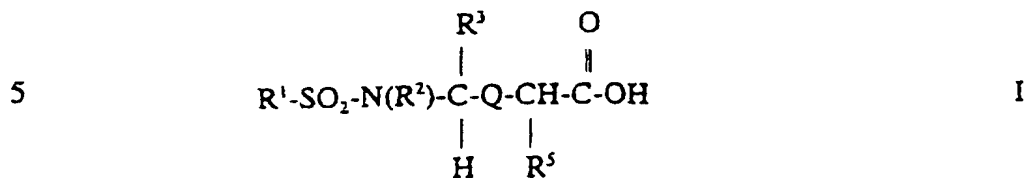
ISSN 1000-8-4274

知识产权出版社出版



# 权 利 要 求 书

1. 通式 I 的化合物：



其中

10  $\text{R}^1$  选自下列一组：烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基；

$\text{R}^2$  选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、环链烯基、取代的环链烯基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基，以及  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  与键合到  $\text{R}^2$  上的氮原子和键合到  $\text{R}^1$  上的  $\text{SO}_2$  基团一起可形成一个杂环基或取代的杂环基；

$\text{R}^3$  选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基，以及当  $\text{R}^2$  没有与  $\text{R}^1$  一起形成杂环基时， $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  与键合到  $\text{R}^2$  上的氮原子和键合到  $\text{R}^3$  上的碳原子一起可形成一个杂环基或取代的杂环基；

$\text{R}^5$  是  $-(\text{CH}_2)_x - \text{Ar} - \text{R}^{5'}$ ，其中  $\text{R}^{5'}$  选自  $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Z})\text{NR}^8$ 、 $\text{R}^{8'}$  和  $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Z})\text{R}^{13}$ ，其中  $\text{R}^{12}$  选自氢，烷基和芳基， $\text{R}^8$  和  $\text{R}^{8'}$  独立地选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基，其条件是当  $\text{Z}$  是氧时， $\text{R}^8$  和  $\text{R}^{8'}$  中至少有一个是取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、非吗啉代和硫代吗啉代的饱和杂环基、取代的杂环基，或者  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^{8'}$  连接在一起形成一个非吗啉代或硫代吗啉代的饱和杂环、取代的饱和杂环或含有被烷氧羰基取代的氨基的饱和/不饱和杂环，且其进一步的条件是当  $\text{Z}$  是硫时， $\text{R}^8$  和  $\text{R}^{8'}$  中至少有一个是除芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基以外的基团，而  $\text{R}^{13}$  选自非吗啉代和硫代吗啉代的饱和杂环和取代的杂环； $\text{Z}$  选自氧、硫和  $\text{NR}^{12}$ ，其中  $\text{R}^{12}$  的定义同上；



Ar 是芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基；

x 是 1~4 的整数；

Q 是  $-C(X)NR^7-$ ，其中  $R^7$  选自氢和烷基这一组；

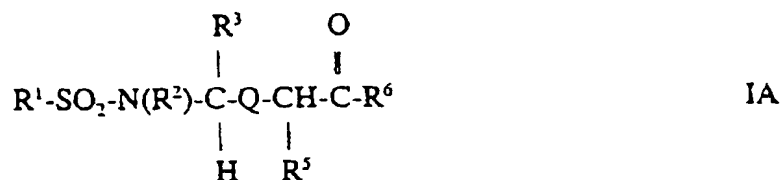
X 选自氧和硫这一组；

5 以及这类化合物的药物上可接受的盐；

其条件是，当  $R^1$  是  $p\text{-CH}_3\text{-}\phi\text{-}$ 、Q 是  $-\text{NHC(O)}-$  以及  $R^2$  和  $R^3$  连接在一起形成一个吡咯烷基时， $R^5$  不是对  $[-\text{NHC(O)}-2\text{-(1-Boc-4-Cbz-哌嗪基)}]-\text{苄基}$  或对  $[-\text{NHC(O)}-2\text{-(1-Boc-哌嗪基)}]-\text{苄基}$ 。

2. 通式 IA 的化合物及其药物上可接受的盐：

10



15

其中

$R^1$  选自下列一组：烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基；

20  $R^2$  选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、环链烯基、取代的环链烯基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基，以及  $R^1$  和  $R^2$  与键合到  $R^2$  上的氮原子和键合到  $R^1$  上的  $\text{SO}_2$  基团一起可形成一个杂环基或取代的杂环基；

25  $R^3$  选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基，以及当  $R^2$  没有与  $R^1$  一起形成杂环基时， $R^2$  和  $R^3$  与键合到  $R^2$  上的氮原子和键合到  $R^3$  上的碳原子一起可形成一个杂环基或取代的杂环基；

30  $R^5$  是  $-(\text{CH}_2)_x\text{-Ar-R}^{5'}$ ，其中  $R^{5'}$  选自  $-\text{NR}^{12}\text{C(Z)NR}^8\text{R}^{8'}$  和  $-\text{NR}^{12}\text{C(Z)R}^{13}$ ，其中  $R^{12}$  选自氢，烷基和芳基， $R^8$  和  $R^{8'}$  独立地选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基，其条件是



当 Z 是氧时,  $R^8$  和  $R^{8'}$  中至少有一个是取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、非吗啉代和硫代吗啉代的饱和杂环基、取代的杂环基, 或者  $R^8$  和  $R^{8'}$  连接在一起形成一个非吗啉代或硫代吗啉代的饱和杂环、取代的饱和杂环或含有被烷氧羰基取代的氨基的饱和/不饱和杂环, 且其进一步的条件是当 Z 是硫时,  $R^8$  和  $R^{8'}$  中至少有一个是除芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基以外的基团, 而  $R^{13}$  选自非吗啉代和硫代吗啉代的饱和杂环和取代的杂环; Z 选自氧、硫和  $NR^{12}$ , 其  $R^{12}$  的定义同上;

Ar 是芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基;

x 是 1~4 的整数;

- 10  $R^6$  选自下列一组基团: 2, 4-二氧代-四氢呋喃-3-基-(3, 4-烯醇)、氨基、烷氧基、取代的烷氧基、环烷氧基、取代的环烷氧基、-O-(N-琥珀酰亚胺基)、-NH-金刚烷基、-O-胆甾-5-烯-3- $\beta$ -基、-NHOY (其中 Y 是氢、烷基、取代的烷基、芳基和取代的芳基)、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COOY (其中 p 是 1~8 的整数, Y 的定义同上)、-OCH<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (其中  $R^9$  选自 -C(O)-芳基和 -C(O)-取代的芳基,  $R^{10}$  选自氢和 -CH<sub>2</sub>COOR<sup>11</sup>, 其中  $R^{11}$  是烷基), 以及 -NHSO<sub>2</sub>Z", 其中 Z" 是烷基、取代的烷基、环氧基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基或取代的杂环基;
- 15 Q 是 -C(X)NR<sup>7</sup>-, 其中  $R^7$  选自氢和烷基这一组;

- 20 X 选自氧和硫这一组;

其条件是: 当  $R^1$  是 p-CH<sub>3</sub>- $\phi$ -, Q 是 -NHC(O)- 以及  $R^2$  和  $R^3$  与键合到  $R^2$  上的氮原子和键合到  $R^3$  上的碳原子连接在一起形成一个 3,3-二甲基吡咯烷基时,  $R^5$  不是对-[(哌啶-4-基)C(O)NH]-苄基-。

- 25 3. 按照权利要求 1 或 2 的化合物, 其中  $R^1$  选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基。

- 30 4. 按照权利要求 1 或 2 的化合物, 其中  $R^1$  选自下列一组基团: 4-甲基苯基、甲基、苄基、正丁基、4-氯苯基、1-萘基、2-萘基、4-甲氧基苯基、苯基、2, 4, 6-三甲基苯基、2-(甲氧羰基)苯基、2-羧基苯基、3, 5-二氯苯基、4-三氟甲基苯基、3, 4-二氯苯基、3, 4-二甲氧基苯基、4-(CH<sub>3</sub>C(O)NH-)苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-氟基苯基、异丙基、3, 5-二(三氟甲基)苯基、4-叔丁基苯基、



4-叔丁氧基苯基、4-硝基苯基、2-噻吩基、1-N-甲基-3-甲基-5-氯吡唑-4-基、苄基、1-N-甲基咪唑-4-基、4-溴苯基、4-脒基苯基、4-甲基脒基苯基、4-[CH<sub>3</sub>SC(=NH)]苯基、5-氯-2-噻吩基、2,5-二氯-4-噻吩基、1-N-甲基-4-吡唑基、2-噻唑基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、4-[H<sub>2</sub>NC(S)]苯基、4-氨基苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、3,5-二氟苯基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、4-(3'-二甲基氨基-正丙氧基)苯基, 和 1-甲基吡唑-4-基。

5. 按照权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R<sup>2</sup> 选自氢、甲基、苯基、苄基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-2-噻吩基和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>。

6. 按照权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与键合到 R<sup>2</sup> 上的氮原子和键合到 R<sup>1</sup> 上的 SO<sub>2</sub> 连接在一起形成一个杂环基或取代的杂环基。

7. 按照权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 与键合到 R<sup>2</sup> 取代基上的氮原子和键合到 R<sup>3</sup> 取代基上的碳原子一起形成一个杂环基或取代的杂环基。

8. 按照权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R<sup>3</sup> 选自甲基、苯基、苄基、二苯基甲基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-COOH、2-酰氨基乙基、异丁基、叔丁基、-CH<sub>2</sub>O-苄基和羟甲基。

9. 按照权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 Q 优选地是 -C(O)NH- 或 -C(S)NH-。

10. 按照权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R<sup>5</sup> 选自下列一组基团:

4-[-NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NHBoc]-苄基、

4-[-NHC(O)CH(CH<sub>2</sub>-φ)NHBoc]-苄基、

4-[-NHC(O)-(N-Boc)-吡咯烷-2-基]-苄基、

4-[-NHC(S)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-φ]-苄基、

4-[-NHC(S)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-φ]-苄基、

4-[-NHC(O)-(2',3'-二氢化-N-Boc-吲哚-2-基)]-苄基、

4-[-NHC(O)-3'-(N-Boc)哌啶基]-苄基、

4-[-NHC(S)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(N-吗啉代)]-苄基、

4-[-NHC(O)-4'-哌啶基]-苄基、

4-[-NHC(O)-(1',2',3',4'-四氢化-N-Boc-异喹啉-1'-基)]-苄基、



- 4-[-NHC(S)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(N-吗啉代)]-苄基、  
 4-[-NHC(S)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-1-哌啶基]-苄基、  
 4-[-NHC(S)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N-吗啉代]-苄基、  
 4-[-NHC(O)-L-2'-吡咯烷基-N-SO<sub>2</sub>-4'-甲基苯基]-苄基、  
 5 4-[-NHC(O)-哌啶-3'-基]-苄基、  
 4-[-NHC(O)-(N-(4'-CH<sub>3</sub>-φ-SO<sub>2</sub>)-L-吡咯烷-2'-基)]-苄基、  
 4-[-NHC(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-φ]-苄基、  
 4-[(1'-Cbz-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(1'-Boc-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 10 4-[-NHC(O)-1'-甲基哌啶-4'-基]苄基、  
 4-[-NHC(O)-(1'-N-Boc)-哌啶-2'-基]苄基、  
 4-[(Et)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(S)NH-]苄基、  
 4-[(1'-Boc-4'-羟基吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[φ(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(S)NH-]苄基、  
 15 4-[(全氢化吲哚-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(1'-Boc-全氢化吲哚-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[4'-羟基吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-(EtNHC(S)NH)苄基、  
 4-(φCH<sub>2</sub>NHC(S)NH)苄基、  
 20 3-[(1'-Boc-哌啶-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 3-[(1'-Boc-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 3-[哌啶-2'-基-C(O)NH-]苄基、  
 3-[哌啶-4'-基-C(O)NH-]苄基、  
 3-[(1'-Boc-吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 25 4-[(3'-Boc-噻唑烷-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-(CH<sub>3</sub>-NHC(S)NH)苄基、  
 4-[(吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(1',4'-二(Boc)哌嗪-2'-基)-C(O)NH-]苄基、  
 4-[(N-甲苯磺酰吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]丁基、  
 30 4-[-NHC(O)-1'-N-Boc-哌啶-2'-基]-苄基、  
 4-[-NHC(O)-哌啶-2'-基]-苄基、  
 4-[(1'-N-Boc-2',3'-二氢吲哚-2'-基)C(O)NH-]苄基、



- 4-[(1'-Cbz-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[-NHC(O)-(1', 2', 3', 4'-四氢化-N-Boc-异喹啉-3'-基)]-苄基、  
 4-[(1'-Boc-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(1'-甲氧羰基哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 5 4-[(4'-苄基哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(4'-苄基-1'-Boc-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(4'-甲基哌嗪-1'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[-NHC(O)哌啶-1'-基)C(O)NH-]苄基、  
 10 4-[(硫代吗啉-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[-NHC(O)-4'-(1-苄基哌啶基)]苄基、  
 4-[-NHC(O)-(1', 2', 3', 4'-四氢化-N-Boc-喹啉-2'-基)]-苄基、  
 4-[(吡咯烷-1'-基)C(O)NH-]苄基和 4-[(1-环丙基哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基。

- 15 11. 按照权利要求 1 或 2 的化合物, 其中  $R^6$  选自下列一组基团:  
 2, 4-二氧代四氢呋喃-3-基(3, 4-烯醇)、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、环戊氧基、新戊氧基、2- $\alpha$ -异丙基-4- $\beta$ -甲基环己氧基、2- $\beta$ -异丙基-4- $\beta$ -甲基环己氧基、-NH<sub>2</sub>、苄氧基、-NHCH<sub>2</sub>COOH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -NH-金刚烷基,  
 20 -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>-p-CH<sub>3</sub>- $\phi$ , -NHOR<sup>8</sup>(式中  $R^8$  是氢、甲基、异丙基或苄基)、O-(N-琥珀酰亚氨基)、-O-胆甾-5-烯-3- $\beta$ -基、-OCH<sub>2</sub>-OC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>NHC(O)W  
 (式中  $z$  是 1 或 2, W 选自吡啶-3-基、N-甲基吡啶基、和 N-甲基-1, 4-二氢化-吡啶-3-基)、-NR''C(O)-R', 其中 R' 是芳基、  
 25 杂芳基或杂环基, R'' 是氢或 -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

12. 选自下列一组的化合物:

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[2S-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸甲酯

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[3-(3-苄基丙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[3-(2-苄基乙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸甲酯



N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[1-(叔丁氧羰基)二氢吡啶-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[N-(叔丁氧羰基)-3-吡啶甲酰氨基]-L-苯基丙氨酸

- 5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-{3-[2-(吗啉-4-基)乙基]-硫脲基}-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(异-3-吡啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

- 10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-{3-[2-(吗啉-4-基)乙基]-硫脲基}-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-{3-[2-(吗啉-4-基)乙基]-硫脲基}-L-苯基丙氨酸甲酯

- 15 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-{3-[2-(吡啶-1-基)乙基]-硫脲基}-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-{3-[2-(吗啉-4-基)丙基]-硫脲基}-L-苯基丙氨酸

- 20 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[2S-1-(甲苯-4-磺酰基)吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(3-吡啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[2S-1-(甲苯-4-磺酰基)吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

- 25 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(2-苯基乙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(异-3-吡啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

- 30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-吡啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(N-叔丁氧羰基-异-3-吡啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯



N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(N-叔丁氧羰基-异-3-吡啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(异-3-吡啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(N-叔丁氧羰基-2-吡啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(1-叔丁氧羰基-吡咯烷-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(1-叔丁氧羰基-吡咯烷-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(异-3-吡啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(2S-1-叔丁氧羰基-吡咯烷-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸

15 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-{3-[3-N,N-二乙基氨基)丙基]脲基}-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(2S-1-叔丁氧羰基-4-羟基吡咯烷-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

20 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(3-苯基丙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[全氢化吡啶-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(2-苯基乙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸

25 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[1-叔丁氧羰基-全氢化吡啶-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[2S-4-羟基吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸甲酯

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(乙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(2S-1-叔丁氧羰基-4-羟基吡咯烷-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸



N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(乙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(苄基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸甲酯

5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(N-叔丁氧羰基-2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(2R-3-叔丁氧羰基-噻唑烷-4-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(2R-3-叔丁氧羰基-噻唑烷-4-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(甲基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸

15 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(苄基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(5,5-二甲基)硫杂脯氨酸-4-(异3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

20 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(2S-吡咯烷-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[1,4-二(叔丁氧羰基)哌嗪-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[1,4-二(叔丁氧羰基)哌嗪-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

25 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(哌嗪-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(N-叔丁氧羰基-2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(N-叔丁氧羰基-2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯



N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[1-(叔丁氧羰基)二氢吲哚-2-羧酰氨基]-D-苯基丙氨酸

A-4-(N-苄氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-D-苯基丙氨酸

5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-2-(叔丁基)甘氨酸基-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(硫代吗啉-3-羰基)-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(3,3-二甲基)脯氨酸基-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(1,1-二氧代硫代吗啉-3-羰基)-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(硫代吗啉-3-羰基)-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-C

15 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(硫代吗啉-3-羰基)-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(1,1-二氧代硫代吗啉-3-羰基)-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(3,3-二甲基)脯氨酸基-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

20 N-(4-溴苯磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(3,3-二甲基)脯氨酸基-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸乙酯

25 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(N-苄基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(3,3-二甲基)脯氨酸基-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[2S-4-羟基吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羰基]-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羰基]-L-4-(异



-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸异丙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸乙酯

5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[2S-(N-叔丁氧羰基-2-哌啶酰氨基)]-L-苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羰基]-L-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羰基]-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸环戊酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-L-4-(4-苯基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

15 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-L-4-(N-叔丁氧羰基-4-苯基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

N-( $\alpha$ -甲苯磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[1-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸乙酯

20 N-( $\alpha$ -甲苯磺酰基)-L-脯氨酸基-L-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

N-( $\alpha$ -甲苯磺酰基)-L-脯氨酸基-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸

25 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羰基]-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸正丁酯

N-( $\alpha$ -甲苯磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[1-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

N-( $\alpha$ -甲苯磺酰基)-L-脯氨酸基-L-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-L-4-(N-叔丁氧羰基-4-苯基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-L-4-(N-苄氧羰基-异-3-哌啶甲



酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[2S-1-吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羧基]-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸叔丁酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-N-甲基- $\alpha$ -叔丁基甘氨酸基-L-4-(N-苄氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(N-苄氧羰基哌嗪-2-羧基)-L-4-(N-苄氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸甲酯

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(4-甲基哌嗪-1-基羧氨基)-L-苯基丙氨酸异丙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸甲酯

15 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(哌嗪-2-羧基)-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(4-环丙基哌嗪-1-基羧氨基)-L-苯基丙氨酸异丙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(1-吡咯烷基)-L-苯基丙氨酸叔丁酯

20 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(哌啶-1-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸叔丁酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-L-4-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羧酰氨基]苯基丙氨酸叔丁酯

25 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(2-甲基吡咯烷-1-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸乙酯

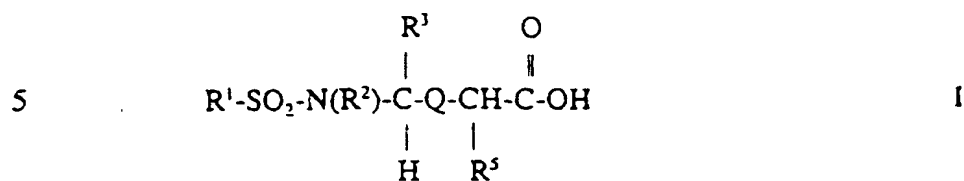
N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(5,5-二甲基)硫杂脯氨酸基-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基]-D-苯基丙氨酸叔丁酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(5,5-二甲基)硫杂脯氨酸基-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸叔丁酯

30 以及上述这些化合物的药物上可接受的盐和它们的酯类化合物,其中一种酯可被选自下列一组的另一种酯代替,这组酯是:甲酯、乙酯、正丙酯、异丙酯、正丁酯、异丁酯、仲丁酯和叔丁酯。



13. 一种药物组合物，其中含有药物上可接受的载体和治疗有效量的通式 I 的化合物：



其中

10  $\text{R}^1$  选自下列一组：烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基；

$\text{R}^2$  选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、环链烯基、取代的环链烯基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基，以及  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  与键合到  $\text{R}^2$  上的氮原子和键合到  $\text{R}^1$  上的  $\text{SO}_2$  基团一起可形成一个杂环基或取代的杂环基；

$\text{R}^3$  选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基，以及当  $\text{R}^2$  没有与  $\text{R}^1$  一起形成杂环基时， $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  与键合到  $\text{R}^2$  上的氮原子和键合到  $\text{R}^3$  上的碳原子一起可形成一个杂环基或取代的杂环基；

$\text{R}^5$  是  $-(\text{CH}_2)_x-\text{Ar}-\text{R}^{5'}$ ，其中  $\text{R}^{5'}$  选自  $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Z})\text{NR}^8$  和  $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{Z})\text{R}^{13}$ ，其中  $\text{R}^{12}$  选自氢，烷基和芳基， $\text{R}^8$  和  $\text{R}^{8'}$  独立地选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基，其条件是当  $\text{Z}$  是氧时， $\text{R}^8$  和  $\text{R}^{8'}$  中至少有一个是取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、非吗啉代和硫代吗啉代的饱和杂环基、取代的杂环基，或者  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^{8'}$  连接在一起形成一个非吗啉代或硫代吗啉代的饱和杂环、取代的饱和杂环或含有被烷氧羰基取代的氨基的饱和/不饱和杂环，且其进一步的条件是当  $\text{Z}$  是硫时， $\text{R}^8$  和  $\text{R}^{8'}$  中至少有一个是除芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基以外的基团，而  $\text{R}^{13}$  选自非吗啉代和硫代吗啉代的饱和杂环和取代的杂环； $\text{Z}$  选自氧、硫和  $\text{NR}^{12}$ ，其  $\text{R}^{12}$  的定义同上；



Ar 是芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基；

x 是 1~4 的整数；

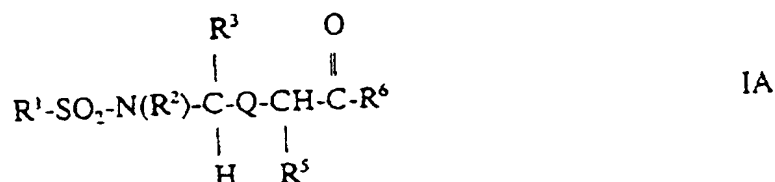
Q 是  $-C(X)NR^7-$ ，其中  $R^7$  选自氢和烷基这一组；

X 选自氧和硫这一组；

5 以及这类化合物的药物上可接受的盐；

其条件是，当  $R^1$  是  $p\text{-CH}_3\text{-}\phi\text{-}$ 、Q 是  $-\text{NHC(O)}-$  以及  $R^2$  和  $R^3$  连接在一起形成一个吡咯烷基时， $R^5$  不是对- $[-\text{NHC(O)}-2-(1\text{-Boc-4-Cbz-哌嗪基})]\text{-苄基-}$ 或对- $[-\text{NHC(O)}-2-(1\text{-Boc-哌嗪基})]\text{-苄基-}$ 。

10 14. 一种药物组合物，其中含有药物上可接受的载体和治疗有效量的通式 IA 的化合物或其药物上可接受的盐：



其中

$R^1$  选自下列一组：烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基；

20  $R^2$  选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、环链烯基、取代的环链烯基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基，以及  $R^1$  和  $R^2$  与键合到  $R^2$  上的氮原子和键合到  $R^1$  上的  $\text{SO}_2$  基团一起可形成一个杂环基或取代的杂环基；

25  $R^3$  选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基，以及当  $R^2$  没有与  $R^1$  一起形成杂环基时， $R^2$  和  $R^3$  与键合到  $R^2$  上的氮原子和键合到  $R^3$  上的碳原子一起可形成一个杂环基或取代的杂环基；

30  $R^5$  是  $-(\text{CH}_2)_x\text{-Ar-R}^{5'}$ ，其中  $R^{5'}$  选自  $-\text{NR}^{12}\text{C(Z)NR}^8\text{R}^{8'}$  和  $-\text{NR}^{12}\text{C(Z)R}^{13}$ ，其中  $R^{12}$  选自氢，烷基和芳基， $R^8$  和  $R^{8'}$  独立地选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的



环烷基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基，其条件是当 Z 是氧时， $R^8$  和  $R^{8'}$  中至少有一个是取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、非吗啉代和硫代吗啉代的饱和杂环基、取代的杂环基，或者  $R^8$  和  $R^{8'}$  连接在一起形成一个非吗啉代或硫代吗啉代的饱和杂环、取代的饱和杂环或含有被烷氧羰基取代的氨基的饱和/不饱和杂环，且其进一步的条件是当 Z 是硫时， $R^8$  和  $R^{8'}$  中至少有一个是除芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基以外的基团，而  $R^{13}$  选自非吗啉代和硫代吗啉代的饱和杂环和取代的杂环；Z 选自氧、硫和  $NR^{12}$ ，其  $R^{12}$  的定义同上；

Ar 是芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基；

10 x 是 1~4 的整数；

$R^6$  选自下列一组基团：2,4-二氧代-四氢呋喃-3-基-（3,4-烯醇）、氨基、烷氧基、取代的烷氧基、环烷氧基、取代的环烷氧基、-O-（N-琥珀酰亚胺基）、-NH-金刚烷基、-O-胆甾-5-烯-3- $\beta$ -基、-NHOY（其中 Y 是氢、烷基、取代的烷基、芳基和取代的芳基）、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COOY（其中 p 是 1~8 的整数，Y 的定义同上）、-OCH<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>（其中 R<sup>9</sup> 选自 -C(O)-芳基和 -C(O)-取代的芳基，R<sup>10</sup> 选自氢和 -CH<sub>2</sub>COOR<sup>11</sup>，其中 R<sup>11</sup> 是烷基），以及 -NHSO<sub>2</sub>Z''，其中 Z'' 是烷基、取代的烷基、环氧基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基或取代的杂环基；

20 Q 是 -C(X)NR<sup>7</sup>-，其中 R<sup>7</sup> 选自氢和烷基这一组；

X 选自氧和硫这一组；

其条件是：当 R<sup>1</sup> 是 p-CH<sub>3</sub>- $\phi$ -、Q 是 -NHC(O)- 以及 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 与键合到 R<sup>2</sup> 上的氮原子和键合到 R<sup>3</sup> 上的碳原子连接在一起形成一个 3,3-二甲基吡咯烷基时，R<sup>5</sup> 不是对-[(哌啶-4-基)C(O)NH]-苄基-。

25 15. 按照权利要求 13 或 14 的药物组合物，其中 R<sup>1</sup> 选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基。

30 16. 按照权利要求 13 或 14 的药物组合物，其中 R<sup>1</sup> 选自下列一组基团：4-甲基苯基、甲基、苄基、正丁基、4-氯苯基、1-萘基、2-萘基、4-甲氧基苯基、苯基、2,4,6-三甲基苯基、2-（甲氧羰基）苯基、2-羧基苯基、3,5-二氯苯基、4-三氯甲基苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-（CH<sub>3</sub>C(O)NH-）苯基、4-三氯甲氧



基苯基、4-氟基苯基、异丙基、3,5-二(三氟甲基)苯基、4-叔丁基苯基、4-叔丁氧基苯基、4-硝基苯基、2-噻吩基、1-N-甲基-3-甲基-5-氯吡唑-4-基、苯乙基、1-N-甲基咪唑-4-基、4-溴苯基、4-脒基苯基、4-甲基脒基苯基、4-[CH<sub>3</sub>SC(=NH)]苯基、5-氯-2-噻吩基、2,5-二氯-4-噻吩基、1-N-甲基-4-吡唑基、2-噻唑基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、4-[H<sub>2</sub>NC(S)]苯基、4-氨基苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、3,5-二氟苯基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、4-(3'-二甲基氨基-正丙氧基)苯基、和1-甲基吡唑-4-基。

10 17. 按照权利要求13或14的药物组合物, 其中R<sup>2</sup>选自氢、甲基、苯基、苄基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-2-噻吩基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>。

18. 按照权利要求13或14的药物组合物, 其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与键合到R<sup>2</sup>上的氮原子和键合到R<sup>1</sup>上的SO<sub>2</sub>连接在一起形成一个杂环基或取代的杂环基。

15 19. 按照权利要求13或14的药物组合物, 其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>与键合到R<sup>2</sup>取代基上的氮原子和键合到R<sup>3</sup>取代基上的碳原子一起形成一个杂环基或取代的杂环基。

20 20. 按照权利要求13或14的药物组合物, 其中R<sup>3</sup>选自甲基、苯基、苄基、二苯基甲基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-COOH、2-酰氨基乙基、异丁基、叔丁基、-CH<sub>2</sub>O-苄基和羟甲基。

21. 按照权利要求13或14的药物组合物, 其中Q优选地是-C(O)NH-或-C(S)NH-。

22. 按照权利要求13或14的药物组合物, 其中R<sup>5</sup>选自下列一组基团:

- 25 4-[NHC(O)CH-(CH<sub>3</sub>)NHBoc]-苄基、  
4-[-NHC(O)CH(CH<sub>2</sub>-φ)NHBoc]-苄基、  
4-[NHC(O)-(N-Boc)-吡咯烷-2-基]-苄基、  
4-[-NHC(S)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-φ]-苄基、  
4-[-NHC(S)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-φ]-苄基、  
30 4-[-NHC(O)-(2',3'-二氢化-N-Boc-吡啶-2-基)]-苄基、  
4-[-NHC(O)-3'-(N-Boc)吡啶基]-苄基、  
4-[-NHC(S)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(N-吗啉代)]-苄基、



- 4-[-NHC(O)-4'-哌啶基]-苄基、  
 4-[-NHC(O)-(1', 2', 3', 4'-四氢化-N-Boc-异喹啉-1'-基)-苄基、  
 4-[-NHC(S)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(N-吗啉代)]-苄基、  
 4-[-NHC(S)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-1-哌啶基]-苄基、  
 5 4-[-NHC(S)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N-吗啉代]-苄基、  
 4-[-NHC(O)-L-2'-吡咯烷基-N-SO<sub>2</sub>-4'-甲基苯基]-苄基、  
 4-[-NHC(O)-哌啶-3'-基]-苄基、  
 4-[-NHC(O)-(N-(4'-CH<sub>3</sub>-φ-SO<sub>2</sub>)-L-吡咯烷-2'-基)]-苄基、  
 4-[-NHC(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-φ]-苄基、  
 10 4-[(1'-Cbz-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(1'-Boc-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[-NHC(O)-1'-甲基哌啶-4'-基]苄基、  
 4-[-NHC(O)-(1'-N-Boc)-哌啶-2'-基]苄基、  
 4-[(Et)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(S)NH-]苄基、  
 15 4-[(1'-Boc-4'-羟基吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[φ(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(S)NH-]苄基、  
 4-[(全氢化吲哚-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(1'-Boc-全氢化吲哚-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[4'-羟基吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 20 4-(EtNHC(S)NH)苄基、  
 4-(φCH<sub>2</sub>NHC(S)NH)苄基、  
 3-[(1'-Boc-哌啶-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 3-[(1'-Boc-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 3-[哌啶-2'-基-C(O)NH-]苄基、  
 25 3-[哌啶-4'-基-C(O)NH-]苄基、  
 3-[(1'-Boc-吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(3'-Boc-噻唑烷-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-(CH<sub>3</sub>-NHC(S)NH)苄基、  
 4-[(吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 30 4-[(1',4'-二(Boc)哌嗪-2'-基)-C(O)NH-]苄基、  
 4-[(N-甲苯磺酰吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[-NHC(O)-1'-N-Boc-哌啶-2'-基]-苄基、



- 4-[-NHC(O)-哌啶-2'-基]-苄基、  
4-[(1'-N-Boc-2', 3'-二氢吲哚-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
4-[(1'-Cbz-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
4-[-NHC(O)-(1', 2', 3', 4'-四氢化-N-Boc-异喹啉-3'-基)-苄基、  
5 4-[(1'-Boc-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
4-[(1'-甲氧羰基哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
4-[(4'-苄基哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
4-[(4'-苄基-1'-Boc-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
4-[(4'-甲基哌啶-1'-基)C(O)NH-]苄基、  
10 4-[(吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
4-[-NHC(O)哌啶-1'-基)C(O)NH-]苄基、  
4-[(硫代吗啉-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
4-[-NHC(O)-4'-(1-苄基哌啶基)]苄基、  
4-[-NHC(O)-(1', 2', 3', 4'-四氢化-N-Boc-喹啉-2'-基)]苄基、  
15 4-[(吡咯烷-1'-基)C(O)NH-]苄基和 4-[(1-环丙基哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基。

23. 按照权利要求 13 或 14 的药物组合物, 其中 R<sup>6</sup> 选自下列一组基团: 2, 4-二氧代四氢呋喃-3-基 (3, 4-烯醇)、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、环戊氧基、新戊氧基、2- $\alpha$ -异丙基-4- $\beta$ -甲基环己氧基、2- $\beta$ -异丙基-4- $\beta$ -甲基环己氧基、-NH<sub>2</sub>、苄氧基、-NHCH<sub>2</sub>COOH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -NH-金刚烷基, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>-p-CH<sub>3</sub>- $\phi$ , -NHOR<sup>8</sup> (式中 R<sup>8</sup> 是氢、甲基、异丙基或苄基)、O-(N-琥珀酰亚氨基)、-O-胆甾-5-烯-3- $\beta$ -基、-OCH<sub>2</sub>-OC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -  
20 O(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>NHC(O)W (式中 z 是 1 或 2, W 选自吡啶-3-基、N-甲基吡啶基、和 N-甲基-1, 4-二氢化-吡啶-3-基)、-NR''C(O)-R', 其中 R' 是芳基、杂芳基或杂环基, R'' 是氢或 -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

24. 一种在生物样品中结合 VLA-4 的方法, 该方法包括使所述生物样品与权利要求 1 或 2 的化合物在能使所述化合物结合到 VLA-4 中的条件下进行接触。  
30

25. 一种治疗哺乳动物患者中由 VLA-4 介导的炎症疾病的方法, 该方法包括对所述患者给药治疗有效量的权利要求 13 或 14 的药物组



合物。

26. 按照权利要求 25 的方法，其中所述炎症疾病选自下列一组：  
哮喘，阿尔茨海默病，动脉粥样硬化，艾滋性痴呆，糖尿病，发炎性  
肠疾病，多硬化症，类风湿性关节炎，组织移植，肿瘤转移，脑膜炎，  
5 脑炎，中风，肾炎，视网膜，特异性皮炎，牛皮癣，心肌缺血，和急  
性白细胞介导肺损伤。



## 说明书

能抑制由 VLA-4 介导的白细胞  
粘连的 4-氨基苯基丙氨酸化合物

5 想关申请的交叉参照

本申请要求美国临时申请 No.60/\_, \_ 的权益, 它是按照 37C、F、R、§ 1.53(C)(2)(I) 从 1997 年 7 月 31 日提交的美国专利申请 NO.08/920,353 转变来的, 该申请全文列为本文参考文献。

10 发明背景

发明领域

本发明涉及能抑制白细胞粘连、尤其经由 VLA-4 介导的白细胞粘连的化合物。

参考文献

15 本申请中以上角码形式引用了下列申请、专利和专利申请:

1. Hemler 和 Takada, 欧洲专利申请公报 No. 330, 506, 1989 年 8 月 30 日公布。

2. Elices 等, 细胞 (Cell), 60: 577-584 (1990)。

3. Springer, 自然 (Nature), 346: 425-434 (1990)。

20 4. Osborn, 细胞 (Cell), 62: 3-6 (1990)。

5. Vedder 等, 外科学 (Surgery), 106: 509 (1989)。

6. Pretolani 等, 实验医学杂志 (J. Exp. Med.), 180: 795 (1994)。

7. Abraham 等, 临床调研杂志 (J. Clin. Invest.), 93: 776 (1994)。

8. Mulligan 等, 免疫学杂志 (J. Immunology), 150: 2407 (1993)。

25 9. Cybulsky 等, 科学 (Science), 251: 788 (1991)。

10. Li 等, 动脉硬化与血栓 (Arterioscler. Thromb.), 13: 197 (1993)。

11. Sasseville 等, 美国病理学杂志 (Am. J. Path.), 144: 27 (1994)。

12. Yang 等, 美国国家科学院报 (Proc. Nat. Acad. Science(USA)),  
30 90: 10494 (1993)。

13. Burkly 等, 糖尿病 (Diabetes), 43: 529 (1994)。

14. Baron 等, 临床调研杂志 (J. Clin. Invest.), 93: 1700 (1994)。

15. Hamann 等, 免疫学杂志 (J. Immunology), 152: 3238 (1994)。



16. Yednock 等, 自然 (Nature), 356: 63 (1992)。
17. Baron 等, 实验医学杂志 (J. Exp. Med.), 177: 57 (1993)。
18. Van Dinther - Janssen 等, 免疫学杂志 (J. Immunology), 147: 4207 (1991)。
- 5 19. Van Dinther - Janssen 等, 风湿病年刊 (Annals. Rheumatic Dis.), 52: 672 (1993)。
20. Elices 等, 临床调研杂志 (J. Clin. Invest.), 93: 405 (1994)。
21. Postigo 等, 临床调研杂志 (J. Clin. Invest.), 89: 1445 (1991)。
22. Paul 等, 移植学报 (Transpl. Proceed.), 25: 813 (1993)。
- 10 23. Okarhara 等, Can. Res., 54: 3233 (1994)。
24. Paavonen 等, Int. J. Can., 58: 298 (1994)。
25. Schadendorf 等, 病理学杂志 (J. Path.), 170: 429 (1993)。
26. Bao 等, Diff., 52: 239 (1993)。
27. Lauri 等, 英国癌症杂志 (British J. Cancer), 68: 862 (1993)。
- 15 28. Kawaguchi 等, 日本癌症研究杂志 (Japanese J. Cancer Res.), 83: 1304 (1992)。
29. Kogan 等, 美国专利 No. 5, 510, 332, 1996 年 4 月 23 日公布。
30. 国际专利申请公报 No. WO 96/01644。

以上出版物、专利和专利申请全部以其全文列为本文参考文献, 达到具体地和单个地指出每一份出版物、专利或专利申请要将其全文列为参考文献的程度。

### 技术状态

Hemler 和 Takada<sup>1</sup> 首先确认的 VLA-4 (也称为  $\alpha 4 \beta 1$  整合蛋白和 CD49d/CD29) 是  $\beta 1$  integrin 细胞表面受体家族的一员, 该家族的每一员都包含两个亚单元, 即一条  $\alpha$  链和一条  $\beta$  链。而 VLA-4 含有一条  $\alpha 4$  链和一条  $\beta 1$  链。有至少 9 个  $\beta 1$  整合蛋白, 全都有相同的  $\beta 1$  链而每个都有一条各异的  $\alpha$  链。这 9 种受体全都结合各种细胞基质分子的一种不同补体, 例如纤粘蛋白、层粘蛋白和胶原蛋白。例如, VLA-4 与纤粘蛋白结合。VLA-4 也结合由内皮细胞及其它细胞表达的非基质分子。这些非基质分子包括 VCAM-1, 后者是在培养物中细胞因子活化的人体脐静脉内皮细胞上表达的。VLA-4 的各异表位要对纤粘蛋白结合活性和 VCAM-1 结合活性负责, 已经有人证明每种活性是独立



地受抑制的<sup>2</sup>。

VLA-4 及其它细胞表面受体介导的胞间粘连是与一系列发炎反应相联系的。在有受伤或其它发炎刺激的部位，活化的血管内皮细胞表达了对白细胞有粘性的分子。白细胞与内皮细胞粘连的力学。部分地涉及白细胞上细胞表面受体对内皮细胞上对应细胞表面分子的认识和结合。一旦结合，白细胞就穿过血管壁而进入受伤部位并释放化学介导质，以抵御感染。欲了解免疫系统的粘连受体的评论者，请参阅诸如 Springer<sup>3</sup> 和 Osborn<sup>4</sup>。

发火性脑疾病，例如实验自免疫脑脊髓炎 (EAE)、多硬化症 (MS) 和脑膜炎，是中枢神经系统疾病的实例，其中内皮/白细胞粘连机理导致本来健康的脑组织的破坏。在有这些发炎性疾病的对象中，大量白细胞穿过血脑屏障 (BBB)。这些白细胞释放有毒介导质，后者引起广泛的组织损害，从而导致神经传导减弱和麻痹。

在其它器官系统中，组织损害也会通过导致白细胞迁移或活化的粘连机理发生。例如，已经有人显示，心肌缺血后的心脏组织初期损伤，会因白细胞进入受伤组织又引起进一步损伤而进一步复杂化 (Vedder 等<sup>5</sup>)。由粘连机理介导的其它发炎症状包括，例如，哮喘<sup>6-8</sup>，阿尔茨海默病，动脉粥样硬化<sup>9-10</sup>，艾滋性痴呆<sup>11</sup>，糖尿病<sup>12-14</sup>（包括急性青少年初发糖尿病），发炎性肠疾病<sup>15</sup>（包括溃疡性肠炎和节段性回肠炎），多硬化症<sup>16-17</sup>，类风湿性关节炎<sup>18-21</sup>，组织移植<sup>22</sup>，肿瘤转移<sup>23-28</sup>，脑膜炎，脑炎，中风，及其它大脑创伤，肾炎，视网膜，特异性皮炎，牛皮癣，心肌缺血，和急性白细胞介导肺损伤，例如，成年人呼吸窘迫综合征中所发生的那种。

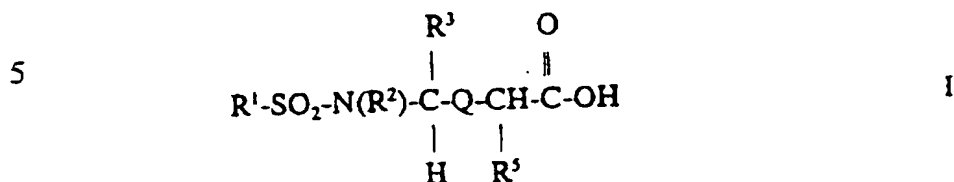
鉴于以上所述，测定含有 VLA-4 的生物样品 VLA-4 的水平，试验会有助于诸如诊断 VLA-4 介导的病症。此外，尽管在对白细胞粘连的理解上有这些进展，但这门技术只是最近才致力于使用粘连抑制剂治疗发炎性脑病及其它发炎性病症的研究<sup>29,30</sup>。本发明就是针对这些需要及其它需要的。

#### 发明概述

本发明提供能结合到 VLA-4 上的化合物。这类化合物可用于例如检测样品中，和药物组合物中 VLA-4 的存在，抑制由 VLA-4 介导的细胞粘连，例如 VCAM-1 结合到 VLA-4 上。本发明的化合物



对 VLA-4 的结合亲和力以  $IC_{50}$  表示, 其值约  $15\mu M$  或更小 (按下面实施例 98 中所述程序测定), 这类化合物由下面通式 I 定义:



其中

10  $R^1$  选自下列一组: 烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基;

$R^2$  选自下列一组: 氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、环链烯基、取代的环链烯基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基, 以及  $R^1$  和  $R^2$  与键合到  $R^2$  上的氮原子和键合到  $R^1$  上的  $SO_2$  基团一起可形成一个杂环基或取代的杂环基;

$R^3$  选自下列一组: 氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基, 以及当  $R^2$  没有与  $R^1$  一起形成杂环基时,  $R^2$  和  $R^3$  与键合到  $R^2$  上的氮原子和键合到  $R^3$  上的碳原子一起可形成一个杂环基或取代的杂环基;

$R^5$  是  $-(CH_2)_x-Ar-R^{5'}$ , 其中  $R^{5'}$  选自  $-NR^{12}C(Z)NR^8R^{8'}$  和  $-NR^{12}C(Z)R^{13}$ , 其中  $R^{12}$  选自氢, 烷基和芳基,  $R^8$  和  $R^{8'}$  独立地选自下列一组: 氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基, 其条件是当  $Z$  是氧时,  $R^8$  和  $R^{8'}$  中至少有一个是取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、非吗啉代和硫代吗啉代的饱和杂环基、取代的杂环基, 或者  $R^8$  和  $R^{8'}$  连接在一起形成一个非吗啉代或硫代吗啉代的饱和杂环、取代的饱和杂环或含有被烷氧羰基取代的氨基的饱和/不饱和杂环, 且其进一步的条件是当  $Z$  是硫时,  $R^8$  和  $R^{8'}$  中至少有一个是除芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基以外的基团, 而  $R^{13}$  选自非吗啉代和硫代吗啉代的饱和杂环和取代的杂环;  $Z$  选自氧、硫和  $NR^{12}$ , 其中  $R^{12}$  的定义同上;



Ar 是芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基；

x 是 1~4 的整数；

Q 是  $-C(X)NR^7-$ ，其中  $R^7$  选自氢和烷基这一组；

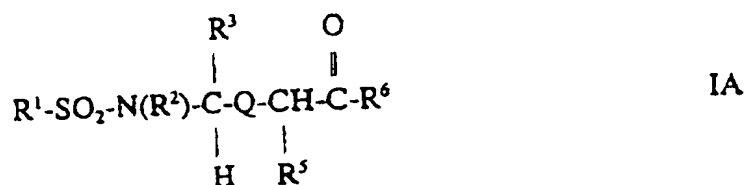
X 选自氧和硫这一组；

5 以及这类化合物的药物上可接受的盐；

其条件是，当  $R^1$  是  $p\text{-CH}_3\text{-}\phi\text{-}$ 、Q 是  $-\text{NHC(O)}-$  以及  $R^2$  和  $R^3$  连接在一起形成一个吡咯烷基时， $R^5$  不是对  $[-\text{NHC(O)}-2-(1\text{-Boc-4-Cbz-哌嗪基})]\text{-苄基-}$  或对  $[-\text{NHC(O)}-2-(1\text{-Boc-哌嗪基})]\text{-苄基-}$ 。

10 在另一个具体实施方案中，本发明的化合物也可以以药物前体的形式提供，这种药物前体在体内可以转变（例如水解、代谢等）成上述式 I 的化合物。在这样的实施方案的一个优选的实施例中，式 I 化合物中的羧酸被改进成为在体内会转变成羧酸（包括其盐）的基团。在一个特别优选的具体实施方案中，这种药物前体由式 IA 的化合物及其药物上可接受的盐代表：

15



20

其中

$R^1$  选自下列一组：烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基；

25  $R^2$  选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、环链烯基、取代的环链烯基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基，以及  $R^1$  和  $R^2$  与键合到  $R^2$  上的氮原子和键合到  $R^1$  上的  $\text{SO}_2$  基团一起可形成一个杂环基或取代的杂环基；

30  $R^3$  选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基，以及当  $R^2$  没有与  $R^1$  一起形成杂环基时， $R^2$  和  $R^3$  与键合到  $R^2$  上的氮原子和键合到  $R^3$  上的碳原子一起可形成一个杂环基或取代的杂环基；



基；

$R^5$  是  $-(CH_2)_x - Ar - R^{5'}$ ，其中  $R^{5'}$  选自  $-NR^{12}C(Z)NR^8$  和  $-NR^{12}C(Z)R^{13}$ ，其中  $R^{12}$  选自氢、烷基和芳基， $R^8$  和  $R^{8'}$  独立地选自下列一组：氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基，其条件是当  $Z$  是氧时， $R^8$  和  $R^{8'}$  中至少有一个是取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、非吗啉代和硫代吗啉代的饱和杂环基、取代的杂环基，或者  $R^8$  和  $R^{8'}$  连接在一起形成一个非吗啉代或硫代吗啉代的饱和杂环、取代的饱和杂环或含有被烷氧羰基取代的氨基的饱和/不饱和杂环，且其进一步的条件是当  $Z$  是硫时， $R^8$  和  $R^{8'}$  中至少有一个是除芳基、取代芳基、杂芳基或取代杂芳基以外的基团，而  $R^{13}$  选自非吗啉代和硫代吗啉代的饱和杂环和取代的杂环； $Z$  选自氧、硫和  $NR^{12}$ ，其  $R^{12}$  的定义同上；

$Ar$  是芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基；

$x$  是 1~4 的整数；

$R^6$  选自下列一组基团：2,4-二氧代-四氢呋喃-3-基-(3,4-烯醇)、氨基、烷氧基、取代的烷氧基、环烷氧基、取代的环烷氧基、 $-O-(N-琥珀酰亚胺基)$ 、 $-NH-$ 金刚烷基、 $-O-$ 胆甾-5-烯-3- $\beta$ -基、 $-NHOY$  (其中  $Y$  是氢、烷基、取代的烷基、芳基和取代的芳基)、 $-NH(CH_2)_pCOOY$  (其中  $p$  是 1~8 的整数， $Y$  的定义同上)、 $-OCH_2NR^9R^{10}$  (其中  $R^9$  选自  $-C(O)-$ 芳基和  $-C(O)-$ 取代的芳基， $R^{10}$  选自氢和  $-CH_2COOR^{11}$ ，其中  $R^{11}$  是烷基)，以及  $-NHSO_2Z''$ ，其中  $Z''$  是烷基、取代的烷基、环氧基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基或取代的杂环基；

$Q$  是  $-C(X)NR^7-$ ，其中  $R^7$  选自氢和烷基这一组；

$X$  选自氧和硫这一组；

其条件是：当  $R^1$  是  $p-CH_3-\phi-$ 、 $Q$  是  $-NHC(O)-$  以及  $R^2$  和  $R^3$  与键合到  $R^2$  上的氮原子和键合到  $R^3$  上的碳原子连接在一起形成一个 3,3-二甲基吡咯烷基时， $R^5$  不是对-[(哌啶-4-基) $C(O)NH$ ]-苄基-。

优选地，在上述通式 I 和 IA 的化合物中， $R^1$  选自烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基和取代的杂芳基。更优选的是， $R^1$  选自下列一组基团：4-甲基苄基、甲基、苄基、正丁基、4-氯苄基、1-萘基、2-萘基、4-甲氧基苄基、苄基、2,4,6



- 三甲基苯基、2-(甲氧羰基)苯基、2-羧基苯基、3,5-二氯苯基、4-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-(CH<sub>3</sub>C(O)NH-)苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-氟基苯基、异丙基、3,5-二(三氟甲基)苯基、4-叔丁基苯基、4-叔丁氧基苯基、4-硝基苯基、2-噻吩基、1-N-甲基-3-甲基-5-氯吡唑-4-基、苯乙基、1-N-甲基咪唑-4-基、4-溴苯基、4-脒基苯基、4-甲基脒基苯基、4-[CH<sub>3</sub>SC(=NH)]苯基、5-氯-2-噻吩基、2,5-二氯-4-噻吩基、1-N-甲基-4-吡唑基、2-噻唑基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、4-[H<sub>2</sub>NC(S)]苯基、4-氨基苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、3,5-二氟苯基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、4-(3'-二甲基氨基-正丙氧基)苯基, 和 1-甲基吡唑-4-基。

优选地, 在上述通式 I 和 IA 的化合物中, R<sup>2</sup> 是氢、甲基、苯基、苄基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-2-噻吩基和 -C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>。

- 在一个具体实施方案中, R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与键合到 R<sup>2</sup> 上的氮原子和键合到 R<sup>1</sup> 上的 SO<sub>2</sub> 连接在一起形成一个杂环基或取代的杂环基。优选的杂环基和取代的杂环基包括含 5~7 个环原子, 且环中含 2~3 个选自氮、氧和硫的杂原子的那些杂环基, 该环可任选地稠合到另一个环上, 如苯基或环己基的环上, 从而形成含有 10~14 个环原子的稠合杂环, 环中含有 2~4 个选自氮、氧和硫的杂原子。具体地说, 优选的 R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> 接合基团包括例如苯并异噻唑啉基 (糖精-2-基)。

- 在一个优选的具体实施方案中, R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 与键合到 R<sup>2</sup> 取代基上的氮原子和键合到 R<sup>3</sup> 取代基上的碳原子连接在一起形成一个含有 4~6 个环原子的杂环基或取代的杂环基, 环中含有 1~2 个选自氮、氧和硫的杂原子, 该环任选地可被 1~2 个选自氟、甲基、羟基、氨基、苯基、硫苯基和硫苄基的取代基所取代, 或者可以稠合到另一个环上, 例如苯环或环烷基环上, 以形成一个含有 10~14 个环原子的稠合杂环, 环中含有 1~2 个选自氮、氧和硫的杂原子。这类杂环包括氮杂环丁烷基 (例如 L-氮杂环丁烷基)、噻唑烷基 (例如 L-噻唑烷基)、哌啶基 (例如 L-哌啶基)、哌嗪基 (例如 L-哌嗪基)、二氢吲哚基 (例如 L-2,3-二氢化吲哚-2-基)、四氢喹啉基 (例如 L-1,2,3,4-四氢化喹啉-2-基)、硫代吗啉基 (例如 L-硫代吗啉-3-基)、吡咯烷基 (例如 L-吡咯烷基)、取代的吡咯烷基如 4-羟基吡咯烷基 (例如 4-α-(或β-)羟基-L-吡



咯烷基)、4-氟吡咯烷基(例如4- $\alpha$ -(或 $\beta$ -)氟-L-吡咯烷基)、3-苯基吡咯烷基(例如3- $\alpha$ -(或 $\beta$ -)苯基-L-吡咯烷基)、3-硫苯基吡咯烷基(例如3- $\alpha$ -(或 $\beta$ -)硫苯基-L-吡咯烷基)、4-氨基吡咯烷基(例如4- $\alpha$ -(或 $\beta$ -)氨基-L-吡咯烷基)、3-甲氧基吡咯烷基(例如4- $\alpha$ -(或 $\beta$ -)甲氧基-L-吡咯烷基)、4,4-二甲基吡咯烷基、取代的哌嗪基如4-N-Cbz-哌嗪基、取代的噻唑烷基如5,5-二甲基噻唑烷-4-基、1,1-二氧代-噻唑烷基(例如L-1,1-二氧代噻唑烷-2-基)、取代的1,1-二氧代-噻唑烷基如L-1,1-二氧代-5,5-二甲基噻唑烷-2-基、1,1-二氧代硫代吗啉基(例如L-1,1-二氧代-硫代吗啉-3-基)等。

- 10 优选地,在上述通式I和IA的化合物中, $R^3$ 包括由于被下列基团取代而产生的所有异构体,这些基团是:甲基、苯基、苄基、二苯基甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、2-酰氨基乙基、异丁基、叔丁基、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 苄基和羟甲基。此外,在另一个优选的具体实施方案中, $R^3$ 和 $R^2$ 与键合到 $R^2$ 上的氮原子一起形成一个杂环基或取代的杂环基。

Q 优选地是 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$ 。

Ar 优选是芳基或取代的芳基,更优选是苯基或取代的苯基。在另一个优选的具体实施方案中, $x$ 是1。

$R^5$  优选地选自由于下列基团的取代而产生的所有可能的异构体:

- 20 4- $[-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHBoc}]$ -苄基、  
 4- $[-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2-\phi)\text{NHBoc}]$ -苄基、  
 4- $[\text{NHC}(\text{O})-(\text{N-Boc})-\text{吡咯烷-2-基}]$ -苄基、  
 4- $[-\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\phi]$ -苄基、  
 4- $[-\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\phi]$ -苄基、  
 25 4- $[-\text{NHC}(\text{O})-(2',3'\text{-二氢化-N-Boc-咪唑-2-基})]$ -苄基、  
 4- $[-\text{NHC}(\text{O})-3'-(\text{N-Boc})\text{哌啶基}]$ -苄基、  
 4- $[-\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-(\text{N-吗啉代})]$ -苄基、  
 4- $[-\text{NHC}(\text{O})-4'\text{-哌啶基}]$ -苄基、  
 4- $[-\text{NHC}(\text{O})-(1',2',3',4'\text{-四氢化-N-Boc-异噻啉-1'-基})]$ -苄基、  
 30 4- $[-\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{N-吗啉代})]$ -苄基、  
 4- $[-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_2-1\text{-哌啶基}]$ -苄基、  
 4- $[-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_3-\text{N-吗啉代}]$ -苄基、



- 4-[-NHC(O)-L-2'-吡咯烷基-N-SO<sub>2</sub>-4'-甲基苯基]-苄基、  
 4-[-NHC(O)-哌啶-3'-基]-苄基、  
 4-[-NHC(O)-(N-(4'-CH<sub>3</sub>-φ-SO<sub>2</sub>)-L-吡咯烷-2'-基)]-苄基、  
 4-[-NHC(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-φ]-苄基、  
 5 4-[(1'-Cbz-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(1'-Boc-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[-NHC(O)-1'-甲基哌啶-4'-基]苄基、  
 4-[-NHC(O)-(1'-N-Boc)-哌啶-2'-基]苄基、  
 4-[(Et)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(S)NH-]苄基、  
 10 4-[(1'-Boc-4'-羟基吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[φ(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(S)NH-]苄基、  
 4-[(全氢化吲哚-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(1'-Boc-全氢化吲哚-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[4'-羟基吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 15 4-(EtNHC(S)NH)苄基、  
 4-(φCH<sub>2</sub>NHC(S)NH)苄基、  
 3-[(1'-Boc-哌啶-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 3-[(1'-Boc-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 3-[哌啶-2'-基-C(O)NH-]苄基、  
 20 3-[哌啶-4'-基-C(O)NH-]苄基、  
 3-[(1'-Boc-吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(3'-Boc-噻唑烷-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-(CH<sub>3</sub>-NHC(S)NH)苄基、  
 4-[(吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 25 4-[(1',4'-二(Boc)哌嗪-2'-基)-C(O)NH-]苄基、  
 4-[(N-甲苯磺酰吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]丁基、  
 4-[-NHC(O)-1'-N-Boc-哌啶-2'-基]-苄基、  
 4-[-NHC(O)-哌啶-2'-基]-苄基、  
 4-[(1'-N-Boc-2',3'-二氢吲哚-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 30 4-[(1'-Cbz-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[-NHC(O)-(1',2',3',4'-四氢化-N-Boc-异喹啉-3'-基)-苄基、  
 4-[(1'-Boc-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、



- 4-[(1'-甲氧羰基哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(4'-苄基哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(4'-苄基-1'-Boc-哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(4'-甲基哌啶-1'-基)C(O)NH-]苄基、  
 5 4-[(吡咯烷-2'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[-NHC(O)哌啶-1'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[(硫代吗啉-4'-基)C(O)NH-]苄基、  
 4-[-NHC(O)-4'-(1-苄基哌啶基)]苄基、  
 4-[-NHC(O)-(1', 2', 3', 4'-四氢化-N-Boc-喹啉-2'-基)]苄基、  
 10 4-[(吡咯烷-1'-基)C(O)NH-]苄基和 4-[(1-环丙基哌啶-4'-基)C(O)NH-]苄基。

- 在式 IA 的化合物中, R<sup>6</sup> 优选地是 2, 4-二氧代四氢呋喃-3-基  
 (3, 4-烯醇)、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、  
 环戊氧基、新戊氧基、2- $\alpha$ -异丙基-4- $\beta$ -甲基环己氧基、2- $\beta$ -  
 15 异丙基-4- $\beta$ -甲基环己氧基、-NH<sub>2</sub>、苄氧基、-NHCH<sub>2</sub>COOH,  
 -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -NH-金刚烷基, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 -NHSO<sub>2</sub>-p-CH<sub>3</sub>- $\phi$ , -NHOR<sup>8</sup> (式中 R<sup>8</sup> 是氢、甲基、异丙基或苄  
 基)、O-(N-琥珀酰亚氨基)、-O-胆甾-5-烯-3- $\beta$ -基、  
 -OCH<sub>2</sub>-OC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>NHC(O)W (式中 z 是 1 或 2, W  
 20 选自吡啶-3-基、N-甲基吡啶基、和 N-甲基-1, 4-二氢化-吡啶  
 -3-基)、-NR''C(O)-R', 其中 R' 是芳基、杂芳基或杂环基, R'' 是  
 氢或 -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

在上述通式 I 和 IA 的范围内, 优选的化合物包括例如:

- 25 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[2S-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-  
 2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[3-(3-苄基丙基)硫脲基]-L-  
 苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[3-(2-苄基乙基)硫脲基]-L-  
 苯基丙氨酸甲酯

- 30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[1-(叔丁氧羰基)二氢吲哚-2-  
 羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[N-(叔丁氧羰基)-3-哌啶甲酰



氨基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-{3-[2-(吗啉-4-基)乙基]-硫脲基}-L-苯基丙氨酸甲酯

5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-{3-[2-(吗啉-4-基)乙基]-硫脲基}-L-苯基丙氨酸

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-{3-[2-(吗啉-4-基)乙基]-硫脲基}-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-{3-[2-(哌啶-1-基)乙基]-硫脲基}-L-苯基丙氨酸

15 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-{3-[2-(吗啉-4-基)丙基]-硫脲基}-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[2S-1-(甲苯-4-磺酰基)吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

20 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[2S-1-(甲苯-4-磺酰基)吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(2-苯基乙基)脲基]-L-苯基丙氨酸

25 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基



丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-3-(N-叔丁氧羰基-2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-3-(1-叔丁氧羰基-吡咯烷-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-3-(1-叔丁氧羰基-吡咯烷-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸乙酯

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(2S-1-叔丁氧羰基-吡咯烷-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-{3-[3-N,N-二乙基氨基)丙基]脲基}-L-苯基丙氨酸甲酯

15 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(2S-1-叔丁氧羰基-4-羟基吡咯烷-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[3-(3-苯基丙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[全氢化吲哚-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

20 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[3-(2-苯基乙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[1-叔丁氧羰基-全氢化吲哚-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

25 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[2S-4-羟基吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[3-(乙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(2S-1-叔丁氧羰基-4-羟基吡咯烷-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[3-(乙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[3-(苄基)硫脲基]-L-苯基丙



氨基酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(N-叔丁氧羰基-2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-3-(2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸

5 酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(2R-3-叔丁氧羰基-噻唑烷-4-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(2R-3-叔丁氧羰基-噻唑烷-4-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(甲基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(苄基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸

15 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(5,5-二甲基)硫杂脯氨酸-4-(异3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(2S-吡咯烷-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[1,4-二(叔丁氧羰基)哌嗪-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸甲酯

20 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[1,4-二(叔丁氧羰基)哌嗪-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(哌嗪-2-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸

25 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(N-叔丁氧羰基-2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(N-叔丁氧羰基-2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[1-(叔丁氧羰基)二氢吡啶-2-羧酰氨基]-D-苯基丙氨酸

A-4-(N-苄氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-D-苯基丙氨酸



N-(甲苯-4-磺酰基)-L-2-(叔丁基)甘氨酸基-4-(异3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(硫代吗啉-3-羰基)-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(3,3-二甲基)脯氨酸基-4-(异3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(1,1-二氧代硫代吗啉-3-羰基)-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(硫代吗啉-3-羰基)-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-C

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(硫代吗啉-3-羰基)-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(1,1-二氧代硫代吗啉-3-羰基)-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

15 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(3,3-二甲基)脯氨酸基-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

N-(4-溴苯磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸

20 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(3,3-二甲基)脯氨酸基-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(N-苄基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(3,3-二甲基)脯氨酸基-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)-L-苯基丙氨酸乙酯

25 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-[2S-4-羟基吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羰基]-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羰基]-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸异丙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸基-4-(2-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸乙酯



N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[2S-(N-叔丁氧羰基-2-哌啶酰氨基)]-L-苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸乙酯

5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羰基]-L-4-(N-甲氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羰基]-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸环戊酯

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-L-4-(4-苯基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-L-4-(N-叔丁氧羰基-4-苯基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

15 N-( $\alpha$ -甲苯磺酰基)-L-脯氨酸-4-[1-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸乙酯

N-( $\alpha$ -甲苯磺酰基)-L-脯氨酸-L-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

20 N-( $\alpha$ -甲苯磺酰基)-L-脯氨酸-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羰基]-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸正丁酯

N-( $\alpha$ -甲苯磺酰基)-L-脯氨酸-4-[1-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸

25 N-( $\alpha$ -甲苯磺酰基)-L-脯氨酸-L-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-L-4-(N-叔丁氧羰基-4-苯基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-L-4-(N-苄氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[2S-1-吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸



N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羰基]-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸叔丁酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-N-甲基- $\alpha$ -叔丁基甘氨酸酰基-L-4-(N-苄氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸甲酯

5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(N-苄氧羰基哌嗪-2-羰基)-L-4-(N-苄氧羰基-异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸酰基-4-(4-甲基哌嗪-1-基羰氨基)-L-苯基丙氨酸异丙酯

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸酰基-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(哌嗪-2-羰基)-L-4-(异-3-哌啶甲酰氨基)苯基丙氨酸甲酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸酰基-4-(4-环丙基哌嗪-1-基羰氨基)-L-苯基丙氨酸异丙酯

15 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸酰基-4-(1-吡咯烷基)-L-苯基丙氨酸叔丁酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸酰基-4-(哌啶-1-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸叔丁酯

20 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸酰基-L-4-[(1,1-二氧代)硫代吗啉-3-羧酰氨基]苯基丙氨酸叔丁酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸酰基-4-(2-甲基吡咯烷-1-羧酰氨基)-L-苯基丙氨酸乙酯

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(5,5-二甲基)硫杂脯氨酸酰基-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基-D-苯基丙氨酸叔丁酯

25 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(5,5-二甲基)硫杂脯氨酸酰基-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基-L-苯基丙氨酸叔丁酯

以及上述这些化合物的药物上可接受的盐和它们的酯类化合物,其中一种酯可被选自下列一组的另一种酯代替,这组酯是:甲酯、乙酯、正丙酯、异丙酯、正丁酯、异丁酯、仲丁酯和叔丁酯。

30 本发明还提供在生物样品中结合 VLA-4 的方法,该方法包括使所述生物样品与上述通式 I 或 IA 的化合物在能使所述化合物结合到 VLA-4 中的条件下进行接触。



上述通式 I 和 IA 的某些化合物也可用于减轻体内中由 VLA-4 介导的炎症。

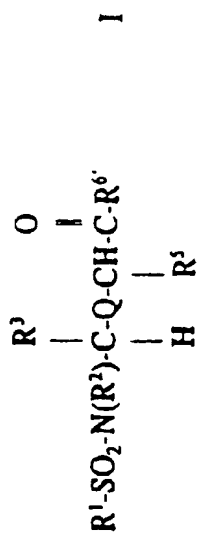
5 本发明还提供含有药物上可接受的载体和治疗有效量的一种或多种上述通式 I 或 IA 的化合物的药物组合物，但  $R^3$  和  $R^5$  衍生于 L-氨基酸或其它类似构形的起始原料的那些化合物除外。另外，也可使用外消旋混合物。

10 本发明的药物组合物可用于治疗由 VLA-4 介导的疾病。这样的疾病包括，例如哮喘，阿尔茨海默病，动脉粥样硬化，艾滋性痴呆，糖尿病（包括急性青少年初发糖尿病），发炎性肠疾病（包括溃疡性肠炎和节段性回肠炎），多硬化症，类风湿性关节炎，组织移植，肿瘤转移，脑膜炎，脑炎，中风，及其它大脑创伤，肾炎，视网膜，特异性皮炎，牛皮癣，心肌缺血，和急性白细胞介导肺损伤，例如，成年人呼吸窘迫综合征中所发生的那种。

15 因此，本发明也提供治疗由 VLA-4 介导的患者中的炎症疾病，该方法包括对患者给药上述的药物组合物。

上述通式 I 的优选化合物包括下面表 I 中所列的那些化合物。





Q = -C(O)NR<sup>7</sup>-

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[-NHC(O)-(N-Boc)-L- 吡咯烷-2-基)]-苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[-NHC(S)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -φ]-苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[-NHC(S)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -φ]-苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[-NHC(O)-(2,3-二氢化-N-Boc- 咪唑-2-基)]-苄基-	-OH	H



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -[NHC(O)-3-(N-Boc)-咪唑基]-苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -[NHC(S)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (N-咪唑代) 苄基-)]-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -[NHC(O)-4-咪唑基]-苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -[NHC(O)-(1,2,3,4-四氢化- N-Boc-异喹啉-3-基)-苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -[NHC(S)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (N-咪唑代) 苄基-)]-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -[NHC(S)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (N-咪唑代) 苄基-)]-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -[NHC(S)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -1-咪唑基]-苄基-	-OH	H



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> ·φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[-NHC(S)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N-吗啉代]-苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> ·φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[-NHC(O)-L-2-吡咯烷基-N-SO <sub>2</sub> - <i>p</i> - 甲基苄基]-苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> ·φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[-NHC(O)-吡啶-3-基]-苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> ·φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[-NHC(O)-(N-( <i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-SO <sub>2</sub> )-L- 吡咯烷-2-基)]-苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> ·φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[-NHC(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -φ]-苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> ·φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(吡啶-4-基)C(O)NH]-苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> ·φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-吡啶-4-基)C(O)NH]-苄基-	-OH	H



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc-吡啶-4-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc-吡啶-4-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(吡啶-4-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc-吡啶-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc-吡咯烷-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc-吡咯烷-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(吡啶-4-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-吡咯烷-2-基)C(O)NH-]苄基-		-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(Et) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(S)NH-]苄基-		-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-4-羟基吡咯烷-2-基)C(O)NH-]苄基-		-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[φCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(S)NH-]苄基-		-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(全氢化吡啶-2-基)C(O)NH-]苄基-		-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[φCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(S)NH-]苄基-		-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-全氢化吡啶-2-基)C(O)NH-]苄基-		-OH	H



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(4- 羟基吡咯烷-2-基 )- C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -(EtNHC(S)NH) 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-4- 羟基吡咯烷-2-基) C(O)NH-] 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(Et) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(S)NH-] 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -(φCH <sub>2</sub> NHC(S)NH) 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc- 哌啶-2-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[( 哌啶-2-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	H



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(3-Boc-噻唑烷-4-基) C(O)NH-] 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(3-Boc-噻唑烷-4-基) C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -(CH <sub>3</sub> -NHC(S)NH) 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -(φCH <sub>2</sub> NHC(S)NH) 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> -S-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - (L-5,5-二甲基噻唑烷-4-基)		<i>p</i> -[( 吡啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 吡咯烷-2-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1,4-二(Boc) 哌嗪-2-基 )- C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H



0000000000

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -{[(1,4-di(Boc) 哌嗪-2-基)- C(O)NH-] 苄基-}	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -{[( 哌嗪-2-基 )C(O)NH-] 苄基-}	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -{[(1-Boc- 哌啶-2-基 )C(O)NH-] 苄基-}	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -{[( 哌啶-2-基 )C(O)NH-] 苄基-}	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -{[(1-Boc- 哌啶-2-基 )C(O)NH-] 苄基-}	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -{[(1-Boc-2,3- 二氢吡啶-2-基)- C(O)NH-] 苄基-}	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -{[(1-Cbz- 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-}	-OH	H



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	H	叔丁基		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> - (L- 硫代吗啉-3-基)			<i>p</i> -[(1-Boc- 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - (L-4,4- 二甲基吡咯烷基)			<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - (L-1,1-二氧代硫代吗啉-3- 基)			<i>p</i> -[(1-Boc- 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> - (L- 硫代吗啉-3-基)			<i>p</i> -[(1-Boc- 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> - (L- 硫代吗啉-3-基)			<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	H



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - (L-1,1-二氧代硫代吗啉 -3-基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-]苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		<i>p</i> -(2-Boc-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-基- C(O)NH-)苄基-	-OH	H
<i>p</i> -Br-φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-]苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - (L-4,4- 二甲基吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc- 哌啶-4-基 )C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-苄基哌啶-4-基 )C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - (L-4,4- 二甲基吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(4-羟基吡咯烷-2-基 C(O)NH-)苄基-	-OH	H



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - (L-1,1,1-二氧代硫代吗啉 -3-基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - (L-1,1,1-二氧代硫代吗啉 -3-基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L - 吡咯烷基 )		<i>p</i> -[( 哌啶-2-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L - 吡咯烷基 )		<i>p</i> -[(1-Boc- 哌啶-2-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L - 吡咯烷基 )		<i>p</i> -(2-Boc-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-基- C(O)NH-) 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - (L-1,1,1-二氧代硫代吗啉 -3-基)		<i>p</i> -[(1- 甲氧羰基哌啶-4-基) C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - (L-1,1-二氧代硫代吗啉 -3-基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-O- 环戊基	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L-吡咯烷基 )		<i>p</i> -[(4- 苄基哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L-吡咯烷基 )		<i>p</i> -[(4- 苄基-1-Boc- 哌啶-4-基 )- C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L-吡咯烷基 )		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
φ-CH <sub>2</sub> -	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L-吡咯烷基 )		<i>p</i> -(1-Boc-1,2,3,4- 四氢化喹啉-2-基- C(O)NH-) 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
φ-CH <sub>2</sub> -	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L-吡咯烷基 )		<i>p</i> -[(1-Boc- 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
φ-CH <sub>2</sub> -	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L-吡咯烷基 )		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	H



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - (L-1,1-二氧代硫代吗啉 -3-基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-O- 正丁基	H
φ-CH <sub>2</sub> -	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L - 吡咯烷基 )		<i>p</i> -(1-Boc-1,2,3,4-四氢化喹啉-2-基- C(O)NH-) 苄基-	-OH	H
φ-CH <sub>2</sub> -	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L - 吡咯烷基 )		<i>p</i> -[(1-Boc- 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L - 吡咯烷基 )		<i>p</i> -[(1-Boc-4- 苄基哌啶-4-基)- C(O)NH-] 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L - 吡咯烷基 )		<i>p</i> -[(1-Cbz- 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 ( L - 吡咯烷基 )		<i>p</i> -[( 吡咯烷-2-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - (L-1,1-二氧代硫代吗啉 -3-基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H



000000

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	CH <sub>3</sub> -	叔丁基	<i>p</i> -[(1-Cbz- 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(Cbz)NHCH <sub>2</sub> - [L-4-N-(Cbz)-piperiziny]		<i>p</i> -[(1-Cbz- 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L- 吡咯烷基)		<i>p</i> -[(4- 甲基哌嗪-1-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L- 吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )NH(O)C-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> - (L-piperiziny)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L- 吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1- 环丙基哌啶-4-基)- C(O)NH-] 苄基-	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L- 吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 吡咯烷-1-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L- 吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 哌啶-1-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(2-甲基吡咯烷-1-基)- C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -{[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC(S)] <sub>2</sub> N-} 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	H
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> -S-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - (L-5,5-二甲基噻唑烷-4-基)		<i>p</i> -[2-Boc-1,2,3,4-四氢化异噻唑-3-基- C(O)NH-] 苄基-	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H



## 本发明详细说明

如上所述，本发明涉及能抑制白细胞粘连、尤其 VLA-4 介导的白细胞粘连的化合物。然而，在更详细地描述本发明之前，首先要定义下列术语。

### 5 定义

本文中使用的“烷基”，系指较好有 1-10 个碳原子、更好有 1-6 个碳原子的烷基。这个术语的实例是甲基、叔丁基、正庚基、辛基等基团。

“有取代的烷基”系指较好有 1-10 个碳原子并有 1-5 个从下列组成的一组中选择的取代基的烷基基团：烷氧基，有取代烷氧基、酰基，  
10 酰胺基、硫代碳酰胺基，酰氧基，氨基，胂基，烷基胂基，硫代胂基，  
氨基酰基，氨基碳酰胺基，氨基硫代碳酰胺基，氨基羧氧基，芳基，有  
取代芳基，芳氧基，有取代芳氧基，芳氧基芳基，有取代芳氧基芳基，  
氟基，卤素，羟基，硝基，羧基，羧烷基，羧基-有取代烷基，羧基环  
15 烷基，羧基-有取代环烷基，羧基芳基，羧基-有取代芳基，羧基杂芳基，  
羧基-有取代杂芳基，羧基杂环基，羧基-有取代杂环基，

环烷基，有取代环烷基，胍基，胍基砷，硫醇，硫代烷基，有取代  
硫代烷基，硫代芳基，有取代硫代芳基，硫代环烷基，有取代硫代环烷  
基，硫代杂芳基，有取代硫代杂芳基，硫代杂环基，有取代硫代杂环基，  
20 杂芳基，有取代杂芳基，杂环基，有取代杂环基，环烷氧基，有取代环  
烷氧基，杂芳氧基，有取代杂芳氧基，杂环基氧基，有取代杂环基氧基，  
氧碳酰胺基，氧硫代碳酰胺基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  烷基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  有取代烷  
基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  芳基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  有取代芳基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  杂芳基，  
 $-\text{OS}(\text{O})_2-$  有取代杂芳基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  杂环基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  有取代杂  
25 环基， $-\text{OSO}_2-\text{NRR}$ （式中 R 是氢或烷基）， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  烷基，  
 $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  有取代烷基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  有取代芳基，  
 $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  杂芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  有取代杂芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  杂环基，  
 $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  有取代杂环基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}-$  烷基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}-$   
有取代烷基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}-$  芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}-$  有取代芳基，  
30  $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}-$  杂芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}-$  有取代杂芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$   
 $-\text{NR}-$  杂环基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}-$  有取代杂环基，一和二烷胺基，一  
和二（有取代烷基）胺基，一和二芳基胺基，一和二（有取代芳基）胺



基，一和二杂芳基胺基，一和二（有取代杂芳基）胺基，一和二杂环基胺基，一和二（有取代杂环基）胺基，有不同取代基的不对称二取代胺，其中取代基选自烷基、有取代烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基和有取代杂环基以及有用 Boc、Cbz、甲酰基等常用封闭基团封闭的氨基基团的有取代烷基基团，或者烷基/有取代烷基基团，其取代基有： $-\text{SO}_2-$ 烷基、 $-\text{SO}_2-$ 有取代烷基、 $-\text{SO}_2-$ 链烯基、 $-\text{SO}_2-$ 有取代链烯基、 $-\text{SO}_2-$ 环烷基、 $-\text{SO}_2-$ 有取代环烷基、 $-\text{SO}_2-$ 芳基、 $-\text{SO}_2-$ 有取代芳基、 $-\text{SO}_2-$ 杂芳基、 $-\text{SO}_2-$ 有取代杂芳基、 $-\text{SO}_2-$ 杂环基、 $-\text{SO}_2-$ 有取代杂环基和 $-\text{SO}_2\text{NRR}$ ，式中 R 是氢或烷基。

“烷氧基”系指“烷基-O-”基团，包括诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。

“有取代烷氧基”系指“有取代烷基-O-”基团。

“酰基”系指  $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、有取代烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、链烯基- $\text{C}(\text{O})-$ 、有取代链烯基- $\text{C}(\text{O})-$ 、链炔基- $\text{C}(\text{O})-$ 、有取代链炔基- $\text{C}(\text{O})-$ 、环烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、有取代环烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、芳基- $\text{C}(\text{O})-$ 、有取代芳基- $\text{C}(\text{O})-$ 、杂芳基- $\text{C}(\text{O})-$ 、有取代杂芳基- $\text{C}(\text{O})-$ 、杂环基- $\text{C}(\text{O})-$ 、和有取代杂环基- $\text{C}(\text{O})-$ ，其中烷基、有取代烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、环烷基、有取代环烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基如本文中所定义。

“酰基氨基”系指  $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$  基团，式中每个 R 独立地选自氢、烷基、有取代的烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、芳基、有取代芳基、环烷基、有取代环烷基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基组成的一组，且式中每个 R 都参与与该氮原子一起形成一个杂环或有取代杂环，其中烷基、有取代烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、环烷基、有取代环烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基如本文中所定义。

“硫代甲酰氨基”系指  $-\text{C}(\text{S})\text{NRR}$  基团，式中每个 R 独立地选自氢、烷基、有取代的烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链



炔基、芳基、有取代芳基、环烷基、有取代环烷基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基组成的一组，且式中每个 R 都参与与该氮原子一起形成一个杂环或有取代杂环，其中烷基、有取代烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、环烷基、有取代环烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基如本文中

所定义。  
“酰氧基”系指烷基 - C(O)O -、有取代烷基 - C(O)O -、链烯基 - C(O)O -、有取代链烯基 - C(O)O -、链炔基 - C(O)O -、有取代链炔基 - C(O)O -、芳基 - C(O)O -、有取代芳基 - C(O)O -、环烷基 - C(O)O -、有取代环烷基 - C(O)O -、杂芳基 - C(O)O -、有取代杂芳基 - C(O)O -、杂环基 - C(O)O -、有取代杂环基 - C(O)O -，其中烷基、有取代烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、环烷基、有取代环烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基如本文中所定义。

“链烯基”系指较好有 2~10 个碳原子，更好有 2~6 个碳原子而且有至少 1 个、较好 1~2 个烯键不饱和部位的链烯基基团。

“有取代的链烯基”系指有 1~5 个从下列组成的一组中选择的取代基的链烯基基团：烷氧基，有取代烷氧基、酰基，酰胺基，硫代碳酰胺基，酰氧基，氨基，脒基，烷基脒基，硫代脒基，氨基酰基，氨基碳酰胺基，氨基硫代碳酰胺基，氨基羧氧基，芳基，有取代芳基，芳氧基，有取代芳氧基，芳氧基芳基，有取代芳氧基芳基，氟基，卤素，羟基，硝基，羧基，羧烷基，羧基-有取代烷基，羧基环烷基，羧基-有取代环烷基，羧基芳基，羧基-有取代芳基，羧基杂芳基，羧基-有取代杂芳基，羧基杂环基，羧基-有取代杂环基，环烷基，有取代环烷基，胍基，胍基砷，硫醇，硫代烷基，有取代硫代烷基，硫代芳基，有取代硫代芳基，硫代环烷基，有取代硫代环烷基，硫代杂芳基，有取代硫代杂芳基，硫代杂环基，有取代硫代杂环基，杂芳基，有取代杂芳基，杂环基，有取代杂环基，环烷氧基，有取代环烷氧基，杂芳氧基，有取代杂芳氧基，杂环基氧基，有取代杂环基氧基，氧碳酰胺基，氧硫代碳酰胺基，- OS(O)<sub>2</sub>- 烷基，- OS(O)<sub>2</sub>- 有取代烷基，- OS(O)<sub>2</sub>- 芳基，- OS(O)<sub>2</sub>- 有取代芳基，- OS(O)<sub>2</sub>- 杂芳基，- OS(O)<sub>2</sub>- 有取代杂芳基，- OS(O)<sub>2</sub>- 杂环基，- OS(O)<sub>2</sub>- 有取代杂环基，- OSO<sub>2</sub>- NRR (式中 R 是氢或烷基)，



- $\text{NRS}(\text{O})_2$  - 烷基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  - 有取代烷基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  - 芳基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  - 有取代芳基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  - 杂芳基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  - 有取代杂芳基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  - 杂环基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  - 有取代杂环基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  -  $\text{NR}$  - 烷基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  -  $\text{NR}$  - 有取代烷基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  -  $\text{NR}$  - 芳基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  -  $\text{NR}$  - 有取代芳基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  -  $\text{NR}$  - 杂芳基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  -  $\text{NR}$  - 有取代杂芳基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  -  $\text{NR}$  - 杂环基, -  $\text{NRS}(\text{O})_2$  -  $\text{NR}$  - 有取代杂环基 (式中  $\text{R}$  是氢或烷基), 一和二烷基氨基, 一和二 (有取代烷基) 氨基, 一和二芳基氨基, 一和二 (有取代芳基) 氨基, 一和二杂芳基氨基, 一和二 (有取代杂芳基) 氨基, 一和二杂环基氨基, 一和二 (有取代杂环基) 氨基, 有不同取代基的不对称二取代胺, 其中取代基选自烷基、有取代烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基和有取代杂环基以及有用  $\text{Boc}$ 、 $\text{Cbz}$ 、甲酰基等常用封闭基团封闭的氨基基团的有取代链烯基基团, 或者链烯基/有取代链烯基基团, 其取代基有: -  $\text{SO}_2$  - 烷基, -  $\text{SO}_2$  - 有取代烷基, -  $\text{SO}_2$  - 链烯基, -  $\text{SO}_2$  - 有取代链烯基, -  $\text{SO}_2$  - 环烷基, -  $\text{SO}_2$  - 有取代环烷基, -  $\text{SO}_2$  - 芳基, -  $\text{SO}_2$  - 有取代芳基, -  $\text{SO}_2$  - 杂芳基, -  $\text{SO}_2$  - 有取代杂芳基, -  $\text{SO}_2$  - 杂环基, -  $\text{SO}_2$  - 有取代杂环基和 -  $\text{SO}_2\text{NRR}$ , 式中  $\text{R}$  是氢或烷基。

- “链炔基”系指较好有 2-10 个碳原子、更好有 3-6 个碳原子、而且有至少 1 个、较好 1-2 个炔键不饱和部位的链炔基基团。

- “有取代链炔基”系指有 1-5 个从下列组成的一组中选择的取代基的链炔基基团: 烷氧基, 有取代烷氧基, 酰基, 酰胺基, 硫代碳酰胺基, 酰氧基, 氨基, 脒基, 烷基脒基, 硫代脒基, 氨基酰基, 氨基碳酰胺基, 氨基硫代碳酰胺基, 氨基羧氧基, 芳基, 有取代芳基, 芳氧基, 有取代芳氧基, 芳氧基芳基, 有取代芳氧基芳基, 氰基, 卤素, 羟基, 硝基, 羧基, 羧烷基, 羧基-有取代烷基, 羧基环烷基, 羧基-有取代环烷基, 羧基芳基, 羧基-有取代芳基, 羧基杂芳基, 羧基-有取代杂芳基, 羧基杂环基, 羧基-有取代杂环基, 环烷基, 有取代环烷基, 胍基, 胍基砜, 硫醇, 硫代烷基, 有取代硫代烷基, 硫代芳基, 有取代硫代芳基, 硫代环烷基, 有取代硫代环烷基, 硫代杂芳基, 有取代硫代杂芳基, 硫代杂环基, 有取代基硫代杂环基, 杂芳基, 有取代杂芳基, 杂环基, 有取代杂环基, 环烷氧基, 有取代环烷氧基, 杂芳氧基, 有取代杂芳氧基,



- 杂环基氧基,有取代杂环基氧基,氧碳酸胺基,氧硫代碳酸胺基,  $-\text{OS}(\text{O})_2$  - 烷基,  $-\text{OS}(\text{O})_2$  - 有取代烷基,  $-\text{OS}(\text{O})_2$  - 芳基,  $-\text{OS}(\text{O})_2$  - 有取代芳基,  $-\text{OS}(\text{O})_2$  - 杂芳基,  $-\text{OS}(\text{O})_2$  - 有取代杂芳基,  $-\text{OS}(\text{O})_2$  - 杂环基,  $-\text{OS}(\text{O})_2$  - 有取代杂环基,  $-\text{OSO}_2 - \text{NRR}$  (式中 R 是氢或烷基),  $-\text{NRS}(\text{O})_2$  - 烷基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2$  - 有取代烷基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2$  - 芳基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2$  - 有取代芳基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2$  - 杂芳基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2$  - 有取代杂芳基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2$  - 杂环基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2$  - 有取代杂环基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2 - \text{NR}$  - 烷基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2 - \text{NR}$  - 有取代烷基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2 - \text{NR}$  - 芳基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2 - \text{NR}$  - 有取代芳基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2 - \text{NR}$  - 杂芳基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2 - \text{NR}$  - 有取代杂芳基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2 - \text{NR}$  - 杂环基,  $-\text{NRS}(\text{O})_2 - \text{NR}$  - 有取代杂环基, 一和二烷胺基, 一和二 (有取代烷基) 胺基, 一和二芳基胺基, 一和二 (有取代芳基) 胺基, 一和二杂芳基胺基, 一和二 (有取代杂芳基) 胺基, 一和二杂环基胺基, 一和二 (有取代杂环基) 胺基, 有不同取代基的不对称二取代胺, 其中取代基选自烷基、有取代烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基和有取代杂环基以及有用 Boc、Cbz、甲酰基等常用封闭基团封闭的氨基基团的有取代链炔基基团, 或者链炔基/有取代链炔基基团, 其取代基有:  $-\text{SO}_2$  - 烷基,  $-\text{SO}_2$  - 有取代烷基,  $-\text{SO}_2$  - 链烯基,  $-\text{SO}_2$  - 有取代链烯基,  $-\text{SO}_2$  - 环烷基,  $-\text{SO}_2$  - 有取代环烷基,  $-\text{SO}_2$  - 芳基,  $-\text{SO}_2$  - 有取代芳基,  $-\text{SO}_2$  - 杂芳基,  $-\text{SO}_2$  - 有取代杂芳基,  $-\text{SO}_2$  - 杂环基,  $-\text{SO}_2$  - 有取代杂环基和  $-\text{SO}_2\text{NRR}$ , 式中 R 是氢或烷基。

“脒基”系指  $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH}) -$  基团, 而“烷基脒基”这一术语系指有 1~3 个烷基基团的化合物 (例如烷基  $\text{HNC}(=\text{NH}) -$ )。

“硫代脒基”系指基团  $\text{RSC}(=\text{NH}) -$ , 式中 R 是氢或烷基。

- “氨基酰基”系指基团  $-\text{NRC}(\text{O})$  烷基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  有取代烷基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  环烷基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  有取代环烷基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  链烯基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  有取代链烯基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  链炔基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  有取代链炔基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  芳基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  有取代芳基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  杂芳基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  有取代杂芳基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  杂环基,  $-\text{NRC}(\text{O})$  有取代杂环基, 式中 R 是氢或烷基且其中烷基、有取代烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、环烷基、有取代环烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基如本文中所定义。



“氨基羧氧基”系指基团  $-NRC(O)O-$  烷基,  $-NRC(O)O-$  有取代烷基,  $-NRC(O)O-$  链烯基,  $-NRC(O)O-$  有取代链烯基,  $-NRC(O)O-$  链炔基,  $-NRC(O)O-$  有取代链炔基,  $-NRC(O)O-$  环烷基,  $-NRC(O)O-$  有取代环烷基,  $-NRC(O)O-$  芳基,  $-NRC(O)O-$  有取代芳基,  $-NRC(O)O-$  杂芳基,  $-NRC(O)O-$  有取代杂芳基,  $-NRC(O)O-$  杂环基, 和  $-NRC(O)O-$  有取代杂环基, 式中  $R$  是氢或烷基, 且其中烷基、有取代烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、环烷基、有取代环烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基如本文中所定义。

10 “氧碳酸胺基”系指基团  $-OC(O)NH_2$ ,  $-OC(O)NRR$ ,  $-OC(O)NR$  - 烷基,  $-OC(O)NR$  - 有取代烷基,  $-OC(O)NR$  - 链烯基,  $-OC(O)NR$  - 有取代链烯基,  $-OC(O)NR$  - 链炔基,  $-OC(O)NR$  - 有取代链炔基,  $-OC(O)NR$  - 环烷基,  $-OC(O)NR$  - 有取代环烷基,  $-OC(O)NR$  - 芳基,  $-OC(O)NR$  - 有取代芳基,  $-OC(O)NR$  - 杂芳基,  $-OC(O)NR$  - 有取代杂芳基,  $-OC(O)NR$  - 杂环基, 和  $-OC(O)NR$  - 有取代杂环基, 式中  $R$  是氢或烷基, 且其中烷基、有取代烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、环烷基、有取代环烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基如本文中所定义。

20 “氧硫代碳酸氨基”系指基团  $-OC(S)NH_2$ ,  $-OC(S)NRR$ ,  $-OC(S)NR$  - 烷基,  $-OC(S)NR$  - 有取代烷基,  $-OC(S)NR$  - 链烯基,  $-OC(S)NR$  - 有取代链烯基,  $-OC(S)NR$  - 链炔基,  $-OC(S)NR$  - 有取代链炔基,  $-OC(S)NR$  - 环烷基,  $-OC(S)NR$  - 有取代环烷基,  $-OC(S)NR$  - 芳基,  $-OC(S)NR$  - 有取代芳基,  $-OC(S)NR$  - 杂芳基,  $-OC(S)NR$  - 有取代杂芳基,  $-OC(S)NR$  - 杂环基, 和  $-OC(S)NR$  - 有取代杂环基, 25 式中  $R$  是氢或烷基, 或式中每个  $R$  都参与与该氮原子一起形成一个杂环或有取代杂环, 且其中烷基、有取代烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、环烷基、有取代环烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基如本文中所定义。

30 “氨基碳酸氨基”系指基团  $-NRC(O)NRR$ ,  $-NRC(O)NR$  - 烷基,  $-NRC(O)NR$  - 有取代烷基,  $-NRC(O)NR$  - 链烯基,  $-NRC(O)NR$  - 有取代链烯基,  $-NRC(O)NR$  - 链炔基,  $-NRC(O)NR$  - 有取代链炔基,  $-NRC(O)NR$  - 芳基,  $-NRC(O)NR$  - 有取代芳基,  $-NRC(O)NR$  - 环



烷基,  $-NRC(O)NR-$  有取代环烷基,  $-NRC(O)NR-$  杂芳基,  $-NRC(O)NR-$  有取代杂芳基,  $-NRC(O)NR-$  杂环基, 和  $-NRC(O)NR-$  有取代杂环基, 式中每个 R 都独立地是氢或烷基, 或式中每个 R 都参与与该氮原子一起形成一个杂环或有取代杂环, 以及式中氨基基团之一是用常用封闭基团例如 Boc、Cbz、甲酰基等封闭的, 且其中烷基、有取代烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、环烷基、有取代环烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基如本文中所定义。

“氨基硫代碳酸氨基”系指基团  $-NRC(S)NRR$ ,  $-NRC(S)NR-$  烷基,  $-NRC(S)NR-$  有取代烷基,  $-NRC(S)NR-$  链烯基,  $-NRC(S)NR-$  有取代链烯基,  $-NRC(S)NR-$  链炔基,  $-NRC(S)NR-$  有取代链炔基,  $-NRC(S)NR-$  芳基,  $-NRC(S)NR-$  有取代芳基,  $-NRC(S)NR-$  环烷基,  $-NRC(S)NR-$  有取代环烷基,  $-NRC(S)NR-$  杂芳基,  $-NRC(S)NR-$  有取代杂芳基,  $-NRC(S)NR-$  杂环基, 和  $-NRC(S)NR-$  有取代杂环基, 式中每个 R 都独立地是氢或烷基, 或式中每个 R 都参与与该氮原子一起形成一个杂环或有取代杂环, 以及式中氨基基团之一是用常用封闭基团例如 Boc、Cbz、甲酰基等封闭的, 且其中烷基、有取代烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、环烷基、有取代环烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基如本文中所定义。

“芳基”或“Ar”系指有一个单环(如苯基)或多个稠合环(如萘基或蒽基)的 6-14 个碳原子的不饱和芳香族碳环基团, 该稠合的环可以是也可以不是芳香族的(例如 2-苯并噻唑啉酮, 2H-1,4-苯并噻嗪-3(4H)-酮-7-基等)。较好的芳基包括苯基和萘基。

有取代的芳基系指有 1-3 个从下列组成的一组中选择的取代基取代的芳基基团: 羟基, 酰基, 酰胺基, 硫代碳酸酰胺基, 酰氧基, 烷基, 有取代烷基, 烷氧基, 有取代烷氧基, 链烯基, 有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、咪基, 烷基咪基, 硫代咪基, 氨基, 氨基酰基, 氨基碳酸酰氧基, 氨基碳酸酰胺基, 氨基硫代碳酸酰胺基, 芳基, 有取代芳基, 芳氧基, 有取代芳氧基, 环烷氧基, 有取代环烷氧基, 杂芳氧基, 有取代杂芳氧基, 杂环基氧基, 有取代杂环基氧基, 羧基, 羧基烷基, 羧基-有取代烷基, 羧基-环烷基, 羧基-有取代环烷基, 羧基芳基, 羧基-有取代



- 芳基, 羧基-杂芳基, 羧基-有取代杂芳基, 羧基-杂环基, 羧基-有取代杂环基, 羧基-酰胺基, 氰基, 硫醇, 硫代烷基, 有取代硫代烷基, 硫代芳基, 有取代硫代芳基, 硫代杂芳基, 有取代硫代杂芳基, 硫代环烷基, 有取代硫代环烷基, 硫代杂环基, 有取代硫代杂环基, 环烷基, 有取代环烷基, 胍基, 胍基砷, 卤素, 硝基, 杂芳基, 有取代杂芳基, 杂环基, 有取代杂环基, 氧碳酰胺基, 氧硫代碳酰胺基,  $-S(O)_2-$  烷基,  $-S(O)_2-$  有取代烷基,  $-S(O)_2-$  环烷基,  $-S(O)_2-$  有取代环烷基,  $-S(O)_2-$  链烯基,  $-S(O)_2-$  有取代链烯基,  $-S(O)_2-$  芳基,  $-S(O)_2-$  有取代芳基,  $-S(O)_2-$  杂芳基,  $-S(O)_2-$  有取代杂芳基,  $-S(O)_2-$  杂环基,  $-S(O)_2-$  有取代杂环基,  $-OS(O)_2-$  烷基,  $-OS(O)_2-$  有取代烷基,  $-OS(O)_2-$  芳基,  $-OS(O)_2-$  有取代芳基,  $-OS(O)_2-$  杂芳基,  $-OS(O)_2-$  有取代杂芳基,  $-OS(O)_2-$  杂环基,  $-OS(O)_2-$  有取代杂环基,  $-OSO_2-NRR$  (式中 R 是氢或烷基),  $-NRS(O)_2-$  烷基,  $-NRS(O)_2-$  有取代烷基,  $-NRS(O)_2-$  芳基,  $-NRS(O)_2-$  有取代芳基,  $-NRS(O)_2-$  杂芳基,  $-NRS(O)_2-$  有取代杂芳基,  $-NRS(O)_2-$  杂环基,  $-NRS(O)_2-$  有取代杂环基,  $-NRS(O)_2-NR-$  烷基,  $-NRS(O)_2-NR-$  有取代烷基,  $-NRS(O)_2-NR-$  芳基,  $-NRS(O)_2-NR-$  有取代芳基,  $-NRS(O)_2-NR-$  杂芳基,  $-NRS(O)_2-NR-$  有取代杂芳基,  $-NRS(O)_2-NR-$  杂环基,  $-NRS(O)_2-NR-$  有取代杂环基(式中 R 是氢或烷基), 一和二烷基胺基, 一和二(有取代烷基)胺基, 一和二芳基胺基, 一和二(有取代芳基)胺基, 一和二杂芳基胺基, 一和二(有取代杂芳基)胺基, 一和二杂环基胺基, 一和二(有取代杂环基)胺基, 有从烷基、有取代烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基和有取代杂环基中选择的的不同取代基的不对称二取代胺, 以及有取代芳基上用 Boc、Cbz、甲酰基等常用封闭基团封闭或有  $-SO_2NRR$  (式中 R 是氢或烷基) 取代的氨基。

“芳氧基”系指基团芳基-O-, 包括诸如苯氧基、萘氧基等。

“有取代的芳氧基”系指有取代芳基-O-基团。

“芳氧基芳基”系指基团-芳基-O-芳基。

- 30 “有取代的芳氧基芳基”系指在任意一个或两个芳基环上有 1-3 个从下列组成的一组中选择的取代基取代的芳氧基芳基基团: 羟基, 酰基, 酰胺基, 硫代碳酰胺基, 酰氧基, 烷基, 有取代烷基, 烷氧基, 有



- 取代烷氧基, 链烯基, 有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、脒基, 烷基脒基, 硫代脒基, 氨基, 氨基酰基, 氨基碳酰氧基, 氨基碳酰胺基, 氨基硫代碳酰胺基, 芳基, 有取代芳基, 芳氧基, 有取代芳氧基, 环烷氧基, 有取代环烷氧基, 杂芳氧基, 有取代杂芳氧基, 杂环基氧基, 有取代杂环基氧基, 羧基, 羧基烷基, 羧基-有取代烷基, 羧基-环烷基, 羧基-有取代环烷基, 羧基芳基, 羧基-有取代芳基, 羧基-杂芳基, 羧基-有取代杂芳基, 羧基-杂环基, 羧基-有取代杂环基, 羧基-酰胺基, 氰基, 硫醇, 硫代烷基, 有取代硫代烷基, 硫代芳基, 有取代硫代芳基, 硫代杂芳基, 有取代硫代杂芳基, 硫代环烷基, 有取代硫代环烷基, 硫代杂环基, 有取代硫代杂环基, 环烷基, 有取代环烷基, 胍基, 胍基砷, 卤素, 硝基, 杂芳基, 有取代杂芳基, 杂环基, 有取代杂环基, 氧碳酰胺基, 氧硫代碳酰胺基,  $-S(O)_2-$  烷基,  $-S(O)_2-$  有取代烷基,  $-S(O)_2-$  环烷基,  $-S(O)_2-$  有取代环烷基,  $-S(O)_2-$  链烯基,  $-S(O)_2-$  有取代链烯基,  $-S(O)_2-$  芳基,  $-S(O)_2-$  有取代芳基,  $-S(O)_2-$  杂芳基,  $-S(O)_2-$  有取代杂芳基,  $-S(O)_2-$  杂环基,  $-S(O)_2-$  有取代杂环基,  $-OS(O)_2-$  烷基,  $-OS(O)_2-$  有取代烷基,  $-OS(O)_2-$  芳基,  $-OS(O)_2-$  有取代芳基,  $-OS(O)_2-$  杂芳基,  $-OS(O)_2-$  有取代杂芳基,  $-OS(O)_2-$  杂环基,  $-OS(O)_2-$  有取代杂环基,  $-OSO_2-NRR$  (式中 R 是氢或烷基),  $-NRS(O)_2-$  烷基,  $-NRS(O)_2-$  有取代烷基,  $-NRS(O)_2-$  芳基,  $-NRS(O)_2-$  有取代芳基,  $-NRS(O)_2-$  杂芳基,  $-NRS(O)_2-$  有取代杂芳基,  $-NRS(O)_2-$  杂环基,  $-NRS(O)_2-$  有取代杂环基,  $-NRS(O)_2-NR-$  烷基,  $-NRS(O)_2-NR-$  有取代烷基,  $-NRS(O)_2-NR-$  芳基,  $-NRS(O)_2-NR-$  有取代芳基,  $-NRS(O)_2-NR-$  杂芳基,  $-NRS(O)_2-NR-$  有取代杂芳基,  $-NRS(O)_2-NR-$  杂环基,  $-NRS(O)_2-NR-$  有取代杂环基 (式中 R 是氢或烷基), 一和二烷基胺基, 一和二 (有取代烷基) 胺基, 一和二芳基胺基, 一和二 (有取代芳基) 胺基, 一和二杂芳基胺基, 一和二 (有取代杂芳基) 胺基, 一和二杂环基胺基, 一和二 (有取代杂环基) 胺基, 有从烷基、有取代烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基和有取代杂环基中选择的不同取代基的不对称二取代胺, 以及有取代芳基上用 Boc、Cbz、甲酰基等常用封闭基团封闭或有  $-SO_2NRR$  (式中 R 是氢或烷基) 取代的氨基。

“环烷基”系指有一个单环式环的 3~8 个碳原子的环状烷基基团,



包括诸如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等。这个定义中不包括多环烷基基团例如金刚烷基等。

“环烯基”系指有一个或多个不饱和部位的 3~8 个碳原子但不属于芳香族的环状烯基基团。

- 5 “有取代的环烷基”和“有取代环烯基”系指有 1~5 个从下列组成的一组中选择的取代基的、较好 3~8 个碳原子的环烷基和环烯基基团：氧代 (=O)、硫代 (=S)，烷氧基，有取代烷氧基，酰基，酰胺基，硫代碳酰胺基，酰氧基，氨基，脒基，烷基脒基，硫代脒基，氨基酰基，氨基碳酰胺基，氨基硫代硫酰胺基，氨基碳酰氧基，芳基，有
- 10 取代芳基，芳氧基，有取代芳氧基，芳氧基芳基，有取代芳氧基芳基，卤素，羟基，氰基，硝基，羧基，羧基烷基，羧基-有取代烷基，羧基-环烷基，羧基-有取代环烷基，羧基-芳基，羧基-有取代芳基，羧基-杂芳基，羧基-有取代杂芳基，羧基-杂环基，羧基-有取代杂环基，环烷基，有取代环烷基，胍基，胍基砷，硫醇，硫代烷基，有取代硫代烷基，硫
- 15 代芳基，有取代硫代芳基，硫代环烷基，有取代硫代环烷基，硫代杂芳基，有取代硫代杂芳基，硫代杂环基，有取代硫代杂环基，杂芳基，有取代杂芳基，杂环基，有取代杂环基，环烷氧基，有取代环烷氧基，杂芳氧基，有取代杂芳氧基，杂环基氧基，有取代杂环基氧基，氧碳酰胺基，氧硫代碳酰胺基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  烷基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  有取代烷基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  芳基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  有取代芳基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  杂芳基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  有取代杂芳基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  杂环基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  有取代杂环基， $-\text{OSO}_2-$   $-\text{NRR}$  (式中 R 是氢或烷基)， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  烷基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  有取代烷基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  有取代芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  杂芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  有取代杂芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  杂环基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$  有取代杂环基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$   $-\text{NR}-$  烷基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$   $-\text{NR}-$  有取代烷基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$   $-\text{NR}-$  芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$   $-\text{NR}-$  有取代芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$   $-\text{NR}-$  杂芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$   $-\text{NR}-$  有取代杂芳基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$   $-\text{NR}-$  杂环基， $-\text{NRS}(\text{O})_2-$   $-\text{NR}-$  有取代杂环基 (式中 R 是氢或烷基)，一和二烷胺基，一和二 (有取代烷基) 胺基，一和二芳基胺基，一和二 (有取代芳基) 胺基，一和二杂芳基胺基，一和二 (有取代杂芳基) 胺基，一和二杂环基胺基，一和二 (有取代杂环基) 胺基，有从烷基、有取代烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基和有取代杂
- 20
- 25
- 30



环基中选择的不同取代基的不对称二取代胺, 以及有用 Boc、Cbz、甲酰基等常用封闭基团封闭的氨基基团的有取代链炔基基团, 或者有  $-\text{SO}_2$  - 烷基、 $-\text{SO}_2$  - 有取代烷基、 $-\text{SO}_2$  - 链烯基、 $-\text{SO}_2$  - 有取代链烯基、 $-\text{SO}_2$  - 环烷基、 $-\text{SO}_2$  - 有取代环烷基、 $-\text{SO}_2$  - 芳基、 $-\text{SO}_2$  - 有取代芳基、 $-\text{SO}_2$  - 杂芳基、 $-\text{SO}_2$  - 有取代杂芳基、 $-\text{SO}_2$  - 杂环基、 $-\text{SO}_2$  - 有取代杂环基和  $-\text{SO}_2$  - NRR (式中 R 是氢或烷基) 取代的链炔基/有取代链炔基。

“环烷氧基”系指  $-\text{O}-$  环烷基基团。

“有取代的环烷氧基”系指  $-\text{O}-$  有取代环烷基基团。

10 “胍基”系指基团  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRR}$ ,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  烷基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  有取代烷基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  链烯基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  有取代链烯基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  链炔基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  有取代链炔基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  芳基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  有取代芳基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  环烷基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  杂芳基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  有取代杂芳基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  杂环基, 和  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NR}-$  有取代杂环基, 式中每个 R 都独立地是氢和烷基, 以及式中氨基基团之一是用 Boc、Cbz、甲酰基等常用封闭基团封闭的, 且其中烷基、有取代烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、环烷基、有取代环烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基如本文中所定义。

25 “胍基砜”系指基团  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  烷基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  有取代烷基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  链烯基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  有取代链烯基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  链炔基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  有取代链炔基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  芳基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  有取代芳基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  环烷基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  有取代环烷基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  杂芳基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  有取代杂芳基,  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  杂环基, 和  $-\text{NRC}(=\text{NR})\text{NRSO}_2-$  有取代杂环基, 式中每个 R 都独立地是氢和烷基, 且其中烷基、有取代烷基、链烯基、有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、环烷基、有取代环烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基、有取代杂环基如本文中所定义。

“卤”或“卤素”系指氟、氯、溴和碘, 且较好要么是氯要么是溴。



“杂芳基”系指环内有 2-10 个碳原子和 1-4 个从氧、氮和硫中选择的杂原子的芳香族碳环式基团。这样的杂芳基基团可以有一个单环（例如吡啶基或呋喃基），也可以有多个稠合环（例如中氮茚基或苯并噻吩基）。较好的杂芳基包括吡啶基、吡咯基、吲哚基和呋喃基。

- 5 “有取代的杂芳基”系指有 1-3 个从下列组成的一组中选择的取代基取代的杂芳基基团：羟基，酰基，酰胺基，硫代碳酰胺基，酰氧基，烷基，有取代烷基，烷氧基，有取代烷氧基，链烯基，有取代链烯基、链炔基、有取代链炔基、脒基，烷基脒基，硫代脒基，氨基，氨基酰基，氨基碳酰氧基，氨基碳酰胺基，氨基硫代碳酰胺基，芳基，有取代芳基，
- 10 芳氧基，有取代芳氧基，环烷氧基，有取代环烷氧基，杂芳氧基，有取代杂芳氧基，杂环基氧基，有取代杂环基氧基，羧基，羧基烷基，羧基-有取代烷基，羧基-环烷基，羧基-有取代环烷基，羧基芳基，羧基-有取代芳基，羧基-杂芳基，羧基-有取代杂芳基，羧基-杂环基，羧基-有取代杂环基，羧基-酰胺基，氰基，硫醇，硫代烷基，有取代硫代烷基，
- 15 硫代芳基，有取代硫代芳基，硫代杂芳基，有取代硫代杂芳基，硫代环烷基，有取代硫代环烷基，硫代杂环基，有取代硫代杂环基，环烷基，有取代环烷基，胍基，胍基砷，卤素，硝基，杂芳基，有取代杂芳基，杂环基，有取代杂环基，氧碳酰胺基，氧硫代碳酰胺基， $-S(O)_2-$  烷基， $-S(O)_2-$  有取代烷基， $-S(O)_2-$  环烷基， $-S(O)_2-$  有取代环烷基，
- 20  $-S(O)_2-$  链烯基， $-S(O)_2-$  有取代链烯基， $-S(O)_2-$  芳基， $-S(O)_2-$  有取代芳基， $-S(O)_2-$  杂芳基， $-S(O)_2-$  有取代杂芳基， $-S(O)_2-$  杂环基， $-S(O)_2-$  有取代杂环基， $-OS(O)_2-$  烷基， $-OS(O)_2-$  有取代烷基， $-OS(O)_2-$  芳基， $-OS(O)_2-$  有取代芳基， $-OS(O)_2-$  杂芳基， $-OS(O)_2-$  有取代杂芳基， $-OS(O)_2-$  杂环基， $-OS(O)_2-$  有取代杂环基， $-OSO_2-$  NRR（式中 R 是氢或烷基）， $-NRS(O)_2-$  烷基，
- 25  $-NRS(O)_2-$  有取代烷基， $-NRS(O)_2-$  芳基， $-NRS(O)_2-$  有取代芳基， $-NRS(O)_2-$  杂芳基， $-NRS(O)_2-$  有取代杂芳基， $-NRS(O)_2-$  杂环基， $-NRS(O)_2-$  有取代杂环基， $-NRS(O)_2-$  NR-烷基， $-NRS(O)_2-$  NR-有取代烷基， $-NRS(O)_2-$  NR-芳基， $-NRS(O)_2-$  NR-有取代芳基， $-NRS(O)_2-$  NR-杂芳基， $-NRS(O)_2-$  NR-有取代杂芳基， $-NRS(O)_2-$  NR-杂环基， $-NRS(O)_2-$  NR-有取代杂环基（式中 R 是氢或烷基），一和二烷基胺基，一和二（有取代烷基）胺基，一和二芳
- 30



基胺基，一和二（有取代芳基）胺基，一和二杂芳基胺基，一和二（有取代杂芳基）胺基，一和二杂环基胺基，一和二（有取代杂环基）胺基，有从烷基、有取代烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基和有取代杂环基中选择的不同取代基的不对称二取代胺，以及有  
5 取代芳基上用 Boc、Cbz、甲酰基等常用封闭基团封闭或有  $-\text{SO}_2\text{NRR}$ （式中 R 是氢或烷基）取代的氨基。

“杂芳氧基”系指基团  $-\text{O}-$  杂芳基，而“有取代杂芳氧基”系指基团  $-\text{O}-$  有取代杂芳基。

“杂环”或“杂环基”系指有一个单环或多个稠合环、环内有 1-  
10 10 个碳原子和 1-4 个从氮、硫或氧中选择的杂原子的饱和或不饱和基团，其中，稠合环体系中一个或多个环可以是芳基或杂芳基。

“饱和杂环基”系指任何环中都缺乏不饱和（例如碳-碳不饱和、碳-氮不饱和、氮-氮不饱和等）的单环或多个稠合环的杂环。

“不饱和杂环基”系指任何环中都有不饱和（例如碳-碳不饱和、  
15 碳-氮不饱和、氮-氮不饱和等）的单环或多个稠合环的非芳香族杂环。

“有取代的杂环基”系指有 1-3 个从下列组成的一组中选择的取代基取代的杂环基团：氧代（ $=\text{O}$ ）、硫代（ $=\text{S}$ ），烷氧基，有取代烷氧基，酰基，酰胺基，硫代碳酰胺基，酰氧基，氨基，胂基，烷基胂基，硫代胂基，氨基酰基，氨基碳酰胺基，氨基硫代硫酰胺基，氨基碳  
20 酰氧基，芳基，有取代芳基，芳氧基，有取代芳氧基，芳氧基芳基，有取代芳氧基芳基，卤素，羟基，氰基，硝基，羧基，羧基烷基，羧基-有取代烷基，羧基-环烷基，羧基-有取代环烷基，羧基-芳基，羧基-有取代芳基，羧基-杂芳基，羧基-有取代杂芳基，羧基-杂环基，羧基-有取代杂环基，环烷基，有取代环烷基，胍基，胍基砷，硫醇，硫代烷基，  
25 有取代硫代烷基，硫代芳基，有取代硫代芳基，硫代环烷基，有取代硫代环烷基，硫代杂芳基，有取代硫代杂芳基，硫代杂环基，有取代硫代杂环基，杂芳基，有取代杂芳基，杂环基，有取代杂环基，环烷氧基，有取代环烷氧基，杂芳氧基，有取代杂芳氧基，杂环基氧基，有取代杂环基氧基，氧碳酰胺基，氧硫代碳酰胺基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  烷基， $-\text{OS}(\text{O})_2$   
30  $-\text{O}$  有取代烷基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  芳基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  有取代芳基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  杂芳基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  有取代杂芳基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  杂环基， $-\text{OS}(\text{O})_2-$  有取代杂环基， $-\text{OSO}_2-\text{NRR}$ （式中 R 是氢或烷基）， $-\text{NRS}(\text{O})_2$



- 烷基,  $-NRS(O)_2$ - 有取代烷基,  $-NRS(O)_2$ -芳基,  $-NRS(O)_2$ - 有取代芳基,  $-NRS(O)_2$ -杂芳基,  $-NRS(O)_2$ -有取代杂芳基,  $-NRS(O)_2$ - 杂环基,  $-NRS(O)_2$ -有取代杂环基,  $-NRS(O)_2$ - NR- 烷基,  $-NRS(O)_2$ - NR- 有取代烷基,  $-NRS(O)_2$ - NR- 芳基,  $-NRS(O)_2$ - NR- 有取代芳基,  $-NRS(O)_2$ - NR- 杂芳基,  $-NRS(O)_2$ - NR- 有取代杂芳基,  $-NRS(O)_2$ - NR- 杂环基,  $-NRS(O)_2$ - NR- 有取代杂环基 (式中 R 是氢或烷基), 一和二烷基胺基, 一和二 (有取代烷基) 胺基, 一和二芳基胺基, 一和二 (有取代芳基) 胺基, 一和二杂芳基胺基, 一和二 (有取代杂芳基) 胺基, 一和二杂环基胺基, 一和二 (有取代杂环基) 胺基, 有从烷基、有取代烷基、芳基、有取代芳基、杂芳基、有取代杂芳基、杂环基和有取代杂环基中选择的不同取代基的不对称二取代胺, 以及有用 Boc、Cbz、甲酰基等常用封闭基团封闭的氨基基团的有取代链炔基基团, 或者有  $-SO_2$ - 烷基、 $-SO_2$ - 有取代烷基、 $-SO_2$ - 链烯基、 $-SO_2$ - 有取代链烯基、 $-SO_2$ - 环烷基、 $-SO_2$ - 有取代环烷基、 $-SO_2$ - 芳基、 $-SO_2$ - 有取代芳基、 $-SO_2$ - 杂芳基、 $-SO_2$ - 有取代杂芳基、 $-SO_2$ - 杂环基、 $-SO_2$ - 有取代杂环基和  $-SO_2$ -NRR (式中 R 是氢或烷基) 取代的链炔基/有取代链炔基。

- 杂环基和杂芳基的实例包括但不限于氮杂环丁烷、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、中氮茚、异吲哚、吲哚、二氢吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、2, 3-二氮杂萘、萘基吡啶、喹啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、吡嗪、吡啶、菲啶、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻唑、吩噻唑、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌嗪、二氢吲哚、邻苯二甲酰亚胺、1, 2, 3, 4-四氢异喹啉、4, 5, 6, 7-四氢苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑烷、噻吩、苯并[b]噻吩、吗啉代、硫代吗啉代、哌啶基、吡咯烷、四氢呋喃基等。

“饱和有取代杂环基”系指任何一个环上都缺乏不饱和 (例如碳-碳不饱和、碳-氮不饱和、氮-氮不饱和等) 的单环或多个稠合环的有取代杂环基。

- “不饱和有取代杂环基”系指任何一个环上有不饱和 (例如碳-碳不饱和、碳-氮不饱和、氮-氮不饱和等) 的单环或多个稠合环的非芳香族有取代杂环基。

“杂环基氧基”系指基团  $-O-$  杂环基, 而“有取代杂环基氧基”



系指基团 - O - 有取代杂环基。

“硫醇”系指基团 - SH。

“硫烷基”系指基团 - S - 烷基。

“有取代的硫烷基”系指基团 - S - 有取代的烷基。

5 “硫环烷基”系指基团 - S - 环烷基。

“有取代硫环烷基”系指基团 - S - 有取代的环烷基。

“硫芳基”系指基团 - S - 芳基，而“有取代的硫芳基”系指基团 - S - 有取代的芳基。

10 “硫代杂芳基”系指基团 - S - 杂芳基，而“有取代的硫代杂芳基”系指基团 - S - 有取代的杂芳基。

“硫代杂环基”系指基团 - S - 杂环基，而“有取代的硫代杂环基”系指基团 - S - 有取代的杂环基。

15 “药物上可接受的盐”系指通式 I 化合物的药物上可接受的盐，该盐是从技术上众所周知的各种各样有机和无机对离子衍生的，而且包括（仅作为实例）钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等的盐；而当该分子含有一个碱官能度时，包括有机酸或无机酸的盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

### 化合物制备

20 本发明化合物可以利用下列通用方法和程序，从容易购得的起始材料制备。要知道的是，在给出典型或较好工艺条件（即反应温度、时间、反应物摩尔比、溶剂、压力等）的情况下，也可以使用其它工艺条件，除非另有说明。最佳反应条件可能随所使用的特定反应物或溶剂而异，但这样的条件可以由熟悉本门技术的人员按常规优化程序来确定。

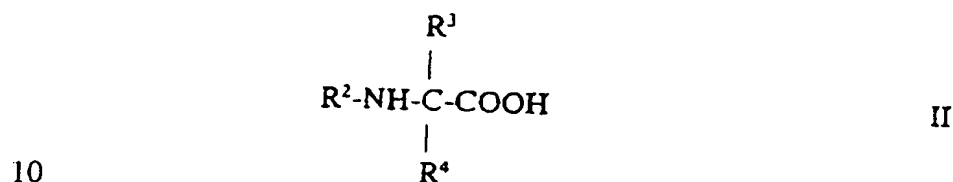
25 此外，如同对于熟悉本门技术的人员显而易见的，常用保护基团可能是防止某些官能团发生所不希望的反应所必需的。各种官能团的适用保护基团，以及特定官能团的适用保护与脱保护条件，是技术上众所周知的。例如，T. W. Greene 和 G. M. Wuts 的 *Protecting Groups in Organic Synthesis*（第 2 版，Wiley 公司，纽约，1991 年）及其中所引用的参考文献，描述了众多保护基团。

30 进而，本发明化合物将典型地含有一个或多个手性中心。因此，如果愿意，可以将这样的化合物制备或分离成为纯粹立体异构体，即成为单个的对映体或非对映体，或成为富立体异构体的混合物。这样的立体

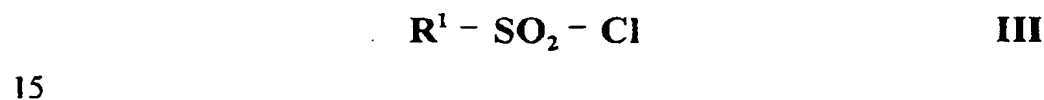


异构体（和富立体异构体混合物）全部包括在本发明范围内，除非另有说明。纯粹立体异构体（或其富集混合物）可以利用诸如技术上众所周知的旋光起始原料或立体选择性试剂来制备。此外，这样的化合物的外消旋混合物可以利用诸如手性柱色谱法、手性拆解试剂等来分离。

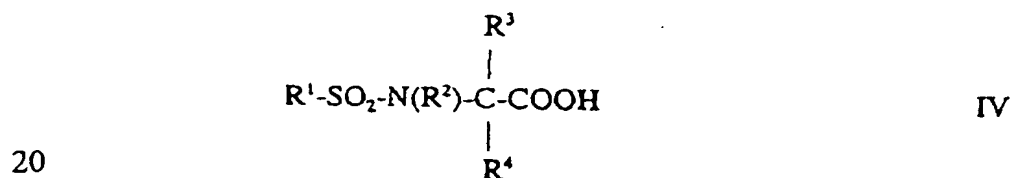
- 5 在一种较好的合成方法中，通式 I 和 IA（式中 Q 为  $-C(O)NR^7-$ ）的化合物制备如下：先使通式 II 的氨基酸



（式中  $R^2$  和  $R^3$  如本文中所定义，且  $R^4$  为氢）与通式 III 的磺酰氯



（式中  $R^1$  如本文中所定义）偶合，提供通式 IV 的 N-磺酰基氨基酸



（式中  $R^1-R^4$  如本文中所定义）。

- 25 这个反应典型地是通过使通式 II 的氨基酸与至少 1 当量、较好约 1.1 - 约 2 当量磺酰氯 III 在一种惰性稀释剂例如二氯甲烷等中接触进行的。一般来说，这个反应在约  $-70^\circ\text{C}$  - 约  $40^\circ\text{C}$  范围内的温度进行约 1 - 约 24 小时。较好，这个反应在一种适当碱的存在下进行，以清除该反应期间产生的酸。适当碱包括诸如叔胺，例如三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉等。此外，该反应也可以在 Schotten - Baumann 型条件下，利用氢氧化钠等碱水溶液作为碱进行。在反应完成时，所生成的 N-磺酰基氨基酸 IV 用包括中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤等在内的常用方法回收。
- 30

上述反应中采用的通式 II 氨基酸要么是已知化合物，要么是可以



用常用合成程序从已知化合物制备的化合物。适合用于此反应中的氨基酸的实例包括但不限于 L-脯氨酸, 反式-4-羟基-L-脯氨酸, 顺式-4-羟基-L-脯氨酸, 反式-3-苯基-L-脯氨酸, 顺式-3-苯基-L-脯氨酸, L-(2-甲基)脯氨酸, L-2-哌啶酸, L-氮杂环丁烷-2-羧酸, L-二氢吡啶-2-羧酸, L-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸, L-噻唑烷-4-羧酸, L-(5,5-二甲基)-噻唑烷-4-羧酸, L-硫代吗啉-3-羧酸, 甘氨酸, 2-叔丁基甘氨酸, D, L-苯基甘氨酸, L-丙氨酸,  $\alpha$ -甲基丙氨酸, N-甲基-L-苯基丙氨酸, L-二苯基丙氨酸, 肌氨酸, D, L-苯基肌氨酸, L-天冬氨酸 $\beta$ -叔丁酯, L-谷氨酸 $\gamma$ -叔丁酯, L-(O-苄基)丝氨酸, 1-氨基环丙烷羧酸, 1-氨基环丁烷羧酸, 1-氨基环戊烷羧酸(环亮氨酸), 1-氨基环己烷羧酸, L-丝氨酸等。如果愿意, 在上述反应中, 也可以与磺酰氯 III 一起采用通式 II 氨基酸的对应羧酸酯, 例如甲酯、乙酯等。随后用常用试剂和条件, 即在惰性稀释剂例如甲醇/水中用碱金属氢氧化物处理, 使酯基水解成羧基, 就能提供 N-磺酰基氨基酸 IV。

类似地, 上述反应中采用的通式 III 磺酰氯要么是已知化合物, 要么是可以由常用合成程序从已知化合物制备的化合物。这样的化合物典型地是用三氯化磷和五氯化磷从对应磺酸即式  $R^1-SO_3H$  (式中  $R^1$  如以上定义) 化合物制备的。这个反应一般地是通过使该磺酸与约 2-5 摩尔当量的三氯化磷和五氯化磷, 要么以净相要么在一种惰性溶剂例如二氯甲烷中, 在约  $0^\circ C$  ~ 约  $80^\circ C$  范围内的温度, 接触约 1 ~ 约 48 小时来进行的, 从而提供该磺酰氯。此外, 通式 III 磺酰氯也可以通过在常用反应条件下用氯 ( $Cl_2$ ) 和水处理硫醇, 而从对应硫醇化合物, 即从式  $R^1-SH$  (式中  $R^1$  如以上定义) 化合物来制备。

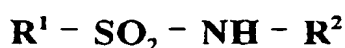
适用于本发明的磺酰氯实例包括但不限于甲磺酰氯, 2-丙烷磺酰氯, 1-丁烷磺酰氯, 苯磺酰氯, 1-萘磺酰氯, 2-萘磺酰氯, 对甲苯磺酰氯,  $\alpha$ -甲苯磺酰氯, 4-乙酰胺基苯磺酰氯, 4-脒基苯磺酰氯, 4-叔丁基苯磺酰氯, 4-溴苯磺酰氯, 2-羧基苯磺酰氯, 4-氟基苯磺酰氯, 3,4-二氯苯磺酰氯, 3,5-二氯苯磺酰氯, 3,4-二甲氧基苯磺酰氯, 3,5-二(三氟甲基)苯磺酰氯, 4-氟苯磺酰氯, 4-甲氧基苯磺酰氯, 2-甲氧羰基苯磺酰氯, 4-甲基酰胺基苯磺酰氯, 4-硝基苯磺酰氯, 4-硫代酰胺基苯磺酰氯, 4-(三氟甲基)苯磺酰氯, 4-(三



氯甲氧基) 苯磺酰氯, 2, 4, 6-三甲基苯磺酰氯, 2-苯基乙磺酰氯, 2-噻吩磺酰氯, 5-氯-2-噻吩磺酰氯, 2, 5-二氯-4-噻吩磺酰氯, 2-噻唑磺酰氯, 2-甲基-4-噻唑磺酰氯, 1-甲基-4-咪唑磺酰氯, 1-甲基-4-吡唑磺酰氯, 5-氯-1, 3-二甲基-4-吡唑磺酰氯, 3-吡啶磺酰氯, 2-嘧啶磺酰氯等。如果愿意, 在上述反应中, 可以用磺酰氯、磺酰溴或磺酸酐代替磺酰氯, 来生成通式 IV 的 N-磺酰基氨基酸。

中间体通式 IV 的 N-磺酰基氨基酸也可以通过使通式 V 的磺酰胺

10

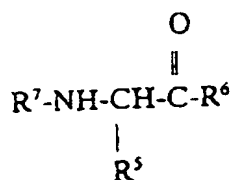


V

(式中  $R^1$  和  $R^2$  如以上定义) 与式  $L(R^3)CHCOOR$  (式中  $L$  是离去基团, 例如氯根、溴根、碘根、甲磺酸根、对甲苯磺酸根等,  $R^3$  如以上定义,  $R$  是氢或烷基) 的羧酸衍生物反应来制备。这个反应典型地是通过使磺酰胺 V 与至少 1 当量、较好 1.1~2 当量羧酸衍生物, 在三乙胺等适当碱的存在下, 在 DMF 等惰性稀释剂中, 在约 24°C ~ 约 37°C 范围内的温度, 接触约 0.5 ~ 约 4 小时来进行。这个反应在 Zuckermann 等人的 J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 10646-10647 中有进一步描述。本反应中使用的较好羧酸衍生物是  $\alpha$ -氯和  $\alpha$ -溴羧酸酯, 例如溴乙酸叔丁酯等。当这个反应中采用一种羧酸酯时, 随后利用常用程序使该酯基水解, 以给出通式 IV 的 N-磺酰基氨基酸。

然后, 通过使通式 IV 的中间体 N-磺酰基氨基酸与通式 VI 的氨基酸衍生物偶合

25



VI

(式中  $R^5$  ~  $R^7$  如本文中所定义), 来制备通式 I 的化合物。这个偶合反应典型地用众所周知的偶合试剂例如碳化二亚胺、BOP 试剂 (六氟磷酸苯并三唑-1-基氧-三(二甲胺基)膦) 等进行。适用碳化二亚胺包括诸如二环己基碳化二亚胺 (DCC)、1-(3-二甲胺基丙基)-



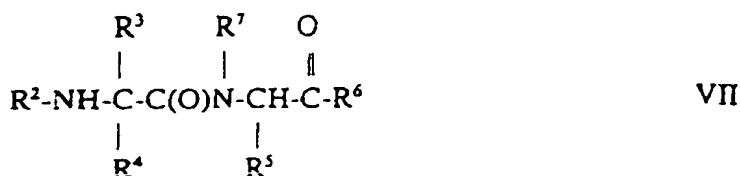
3-乙基碳化二亚胺 (EDC) 等。如果愿意, 也可以使用聚合物载带形式的碳化二亚胺偶合试剂, 包括诸如 Tetrahedron Letters, 34 (48), 7685 (1993) 中描述的那些。此外, 也可以使用众所周知的偶合促进剂, 例如 N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基苯并三唑等, 以便利该偶合反应。

5 这个偶合反应典型地通过使 N-磺酰基氨基酸 IV 与约 1-约 2 当量偶合试剂和至少 1 当量、较好约 1-约 1.2 当量氨基酸衍生物 VI, 在一种惰性稀释剂例如二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺等中接触来进行。一般地说, 这个反应在约 0°C - 约 37°C 范围内的温度进行约 12-约 24 小时。当反应完成时, 通式 I 化合物用包括中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤等在内的常用方法回收。

此外, N-磺酰基氨基酸 IV 可以转化成一种酰卤并使该酰卤与氨基酸衍生物 VI 偶合, 提供通式 I 化合物。IV 的酰卤可以通过使 IV 与一种无机酰卤例如亚硫酸氯、三氯化磷、三溴化磷或五氯化磷, 较好与草酰氯, 在常用条件下接触来制备。一般来说, 这个反应用约 1-5 摩尔当量的无机酰卤或草酰氯, 要么以净相要么在一种惰性溶剂例如二氯甲烷或四氯化碳中, 在约 0°C - 约 80°C 范围内的温度, 进行约 1-约 48 小时。这个反应中, 也可以使用一种催化剂, 例如 N, N-二甲基甲酰胺。

然后, 使 N-磺酰基氨基酸 IV 的酰卤与至少 1 当量、较好约 1.1-约 1.5 当量氨基酸衍生物 VI, 在一种惰性稀释剂例如二氯甲烷中, 在约 -70°C - 约 40°C 范围内的温度, 接触约 1-约 24 小时。较好, 这个反应在一种适当碱的存在下进行, 以清除该反应期间产生的酸。适当碱包括诸如叔胺, 例如三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉等。此外, 这个反应也可以在 Schotten-Baumann 型条件下用氢氧化钠等碱水溶液进行。当反应完成时, 通式 I 化合物是用包括中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤等在内的常用方法回收的。

替而代之, 通式 I 化合物也可以通过先生成通式 VII 的二氨基酸衍生物来制备:





式 5 中  $R^2-R^7$  如本文中以上定义。通式 VII 的二氨基酸衍生物可以容易地制备如下：用常用氨基酸偶合技术和试剂，例如碳化二亚胺、BOP 试剂等，像以上所述那样，使通式 II 的氨基酸与通式 VI 的氨基酸衍生物偶合。然后，二氨基酸 VII 可以用通式 III 的磺酰氯和用以上所述的合成程序进行磺化，以提供通式 I 化合物。

10 以上反应中采用的通式 VI 氨基酸衍生物要么是已知化合物，要么是可以由常用合成程序从已知化合物制备的化合物。例如，通式 VI 氨基酸衍生物可以通过用烷基卤或有取代烷基卤使商业上可得的 2-乙酰胺基丙二酸二乙酯 (Aldrich, 美国威斯康星州密尔沃基市) 发生碳烷基化。这个反应典型地通过用至少 1 当量乙醇钠和至少 1 当量烷基卤或有取代烷基卤在回流乙醇中对 2-乙酰胺基丙二酸二乙酯处理约 6-约 12 小时来进行。然后，通过在盐酸水溶液中加热回流约 6-约 12 小时，使所生成的碳烷基化丙二酸酯脱乙酰化、水解和脱羧，以提供该氨基酸，典型地呈盐酸盐形式。

15 适用于上述反应的通式 VI 氨基酸衍生物的实例，包括但不限于 L-4-硝基苯基丙氨酸甲酯、L-酪氨酸甲酯、D, L-高苯基丙氨酸甲酯等。当然，如果愿意，也可以采用上述化合物的其它酯或酰胺。

20 为便于合成，通式 I 化合物典型地制备成一种酯，即式中  $R^6$  是一个烷氧基或有取代烷氧基基团等。如果愿意，该酯基基团可以用常用条件和试剂水解，以提供对应的羧酸。典型地说，这个反应是用至少 1 当量碱金属氢氧化物例如锂、钠或钾氢氧化物，在一种惰性稀释剂例如甲醇或甲醇与水的混合物中，在约  $0^\circ\text{C}$  - 约  $24^\circ\text{C}$  范围内的温度，对该酯处理约 1-约 12 小时进行的。此外，苄酯可以通过用一种钯催化剂例如炭载钯加氢分解来脱除。所得到的羧酸，如果愿意，可以用如上所述的常用偶合试剂和条件，偶合到  $\beta$ -丙氨酸乙酯等胺，羟胺和 N-羟基琥珀酰亚胺等羟胺，O-甲基羟胺和 O-苄基羟胺等烷氧基胺和有取代烷氧基胺等上。

30 如同对熟悉本门技术的人员显而易见的，通式 I 化合物的任何一个取代基上存在的其它官能团，可以在上述偶合反应之前或之后，用众所周知的合成程序容易地进行改性或衍生。例如，通式 I 化合物或其中间体的取代基上存在的硝基基团，在钯催化剂例如炭载钯的存在下加氢就



可以容易地还原, 而提供对应的氨基。这个反应典型地在约 20℃ ~ 约 50℃ 范围内的温度, 在甲醇等惰性稀释剂中, 进行约 6 ~ 约 24 小时。R<sup>5</sup> 取代基上有硝基的化合物, 例如, 可以利用 4-硝基苯丙氨酸衍生物等进行上述偶合反应来制备。

- 5 类似地, 吡啶基可以在一种铂催化剂例如氧化铂的存在下, 在一种酸性稀释剂中加氢, 而提供对应的哌啶基类似物。一般地说, 这个反应是通过用氢, 在约 20 psi ~ 约 60 psi 范围内、较好约 40 psi 的压力, 在该催化剂的存在下, 在约 20℃ ~ 约 50℃ 的温度, 在一种酸性稀释剂例如甲醇与盐酸水溶液的混合物中, 对该吡啶化合物处理约 2 ~ 约 24 小时来进行的。有吡啶基的化合物, 通过在上述偶合反应中使用诸如  $\beta$ -(2-吡啶基)-、 $\beta$ -(3-吡啶基)- 或  $\beta$ -(4-吡啶基)-L-丙氨酸衍生物, 就可以容易地制备。
- 10

此外, 当通式 I 化合物或其中间体的 R<sup>5</sup> 取代基含有一个伯胺基或仲胺基基团时, 这样的氨基基团可以在上述偶合反应之前或之后进行进一步衍生, 而提供诸如酰胺、磺酰胺、脲、硫脲、氨基甲酸酯、仲胺或叔胺等。R<sup>5</sup> 取代基上有一个伯胺基基团的化合物, 可以诸如通过如上所述对应硝基化合物的还原来制备。此外, 这样的化合物还可以通过在上述偶合反应中使用从赖氨酸、4-氨基苯丙氨酸等衍生的氨基酸衍生物来制备。

15

- 20 例如, 有一个含有伯胺基或仲胺基基团, 例如其中 R<sup>5</sup> 为一个 (4-氨基苯基) 甲基基团的取代基的通式 I 化合物或其中间体, 使用常用酰化试剂和条件就可以容易地进行 N-酰化而提供对应的酰胺。这个酰化反应典型地通过用至少 1 当量、较好约 1.1 ~ 约 1.2 当量羧酸, 在一种偶合试剂例如一种碳化二亚胺、BOP 试剂(六氟磷酸苯并三唑-1-基氧-三(二甲胺基)膦)等的存在下, 在一种惰性稀释剂例如二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等中, 在约 0℃ ~ 约 37℃ 范围内的温度, 对该氨基化合物处理约 4 ~ 约 24 小时来进行。较好, 使用一种促进剂例如 N-羧基琥珀酰亚胺、1-羧基苯并三唑等, 以便利该酰化反应。适合用于本反应的羧酸的实例包括但不限于 N-叔丁氧羰基甘氨酸、N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸、N-叔丁氧羰基-L-天冬氨酸苄酯、苯甲酸、N-叔丁氧羰基异哌啶甲酸、N-甲基异哌啶甲酸、N-叔丁氧羰基哌啶甲酸、N-叔丁氧羰基-L-四氢异喹啉-3-羧酸,
- 25
- 30



N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸等。

- 此外，含有伯胺基或仲胺基基团的通式 I 化合物或其中间体，可以用一种酰卤或一种羧酸酐进行 N-酰化而生成对应的酰胺。这个反应典型地通过使该氨基化合物与至少 1 当量、较好约 1.1~约 1.2 当量酰卤或羧酸酐，在一种惰性稀释剂例如二氯甲烷中，在约 -70℃~约 40℃ 范围内的温度，接触约 1~约 24 小时来进行。如果愿意，可以使用一种酰化催化剂例如 4-(N,N-二甲基氨基)吡啶来促进该酰化反应。这个酰化反应较好在一种适用碱的存在下进行，以清除该反应期间产生的酸。适用碱包括诸如叔胺，例如三乙胺、二异丙基·乙胺、N-甲基吗啉等。
- 此外，该反应还可以在 Schotten-Baumann 型条件下，用氢氧化钠等碱水溶液进行。

- 适合用于本反应中的酰卤和羧酸酐的实例，包括但不限于 2-甲基丙酰氯、三甲基乙酰氯、苯乙酰氯、苯甲酰氯、2-溴苯甲酰氯、2-甲基苯甲酰氯、2-三氟甲基苯甲酰氯、异烟酰氯、烟酰氯、吡啶甲酰氯、乙酸酐、琥珀酸酐等。这个反应中也可以使用氨基甲酰氯，例如 N,N-二甲基氨基甲酰氯、N,N-二乙基氨基甲酰氯等，以提供脲。类似地，可以采用二聚碳酸酯例如二聚碳酸二叔丁酯来提供氨基甲酸酯。

- 类似地，含有伯胺基或仲胺基基团的通式 I 化合物或其中间体，可以利用一种磺酰卤或一种磺酸酐进行 N-磺酸化，以生成一种磺酰胺。
- 适合用于本反应中的磺酰卤和磺酸酐，包括但不限于甲磺酰氯、氯甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯、三氟甲磺酸酐等。类似地，可以使用氯磺酰氯例如二甲基磺酰氯来提供氯磺酰胺（例如  $>N-SO_2-N<$ ）。

- 此外，通式 I 化合物或其中间体的一个取代基上存在的伯胺基或仲胺基基团，可以与异氰酸酯或硫代异氰酸酯反应，而分别给出脲或硫脲。
- 这个反应典型地通过使该氨基化合物与至少 1 当量、较好约 1.1~约 1.2 当量异氰酸酯或硫代异氰酸酯，在一种惰性稀释剂例如甲苯等中，在约 24℃~约 37℃ 范围内的温度，接触约 12~约 24 小时来进行。这个反应中使用的异氰酸酯和硫代异氰酸酯是商业上可得的，或者可以利用众所周知的合成程序从商业上可得的化合物来制备。例如，异氰酸酯和硫代异氰酸酯很容易通过使适当的胺与光气或硫代光气反应来制备。适合用于这个反应的异氰酸酯和硫代异氰酸酯的实例，包括但不限于异氰酸乙酯、异氰酸正丙酯、异氰酸 4-氟基苯酯、异氰酸 3-甲氧基苯酯、异



氯酸 2-苯基乙酯、硫代异氰酸甲酯、硫代异氰酸乙酯、硫代异氰酸 2-苯基乙酯、硫代异氰酸 3-苯基丙酯、硫代异氰酸 3-(N, N-二乙基氨基)丙酯、硫代异氰酸苯酯、硫代异氰酸苄酯、硫代异氰酸 3-吡啶酯、硫代异氰酸荧光黄酯(异构体 I)等。

- 5 进而, 当通式 I 的化合物或其中间体含有一个伯胺基或仲胺基基团时, 该胺基基团可以用醛类或酮类进行还原性烷基化, 而生成仲胺基或叔胺基基团。这个反应典型通过使该氨基化合物与至少 1 当量、较好约 1.1-约 1.5 当量醛或酮, 和相对于该氨基化合物而言至少 1 当量金属氢化物还原剂例如氰基硼氢化钠, 在一种惰性稀释剂例如甲醇、四氢呋喃、  
10 其混合物等中, 在约 0℃-约 50℃范围内的温度, 接触约 1-约 72 小时来进行。适合用于这个反应的醛和酮, 包括诸如苯甲醛、4-氯苯甲醛、戊醛等。

- 类似地, 当通式 I 化合物或其中间体有一个含有羟基的取代基时, 该羟基可以在上述偶合反应之前或之后进一步进行改性或衍生, 以提供  
15 诸如醚、氨基甲酸酯等。R<sup>3</sup>取代基上有羟基的化合物, 例如, 可以通过在上述反应中使用从酪氨酸等衍生的通式 VI 氨基酸衍生物来制备。

- 例如, 有一个含有羟基的取代基例如式中 R<sup>3</sup> 是 (4-羟基苯基) 甲基基团的通式 I 化合物或其中间体, 可以容易地进行 O-烷基化而生成醚。这个 O-烷基化反应典型地通过使该羟基化合物与一种适当的碱金属或碱土金属碱例如碳酸钾, 在一种惰性稀释剂例如丙酮、2-丁酮等  
20 中接触, 而生成该羟基的碱金属或碱土金属盐。这种盐一般地不分离, 而是与至少 1 当量烷基或有取代烷基卤化物或磺酸酯例如烷基氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯就地反应, 生成醚。一般地说, 这个反应在约 60℃-约 150℃范围内的温度进行约 24-约 72 小时。较  
25 好, 当在该反应中采用烷基氯化物或溴化物时向反应混合物中添加催化量的碘化钾或碘化钠。

- 适合用于本反应中的烷基或有取代烷基卤化物和磺酸酯的实例, 包括但不限于溴乙酸叔丁酯、N-叔丁基氯乙酰胺、1-溴乙基苯、α-溴  
30 苯乙酸乙酯、2-(N-乙基-N-苯基氨基)乙基氯、2-(N, N-二乙基氨基)乙基氯、2-(N, N-二异丙基氨基)乙基氯、2-(N, N-二苄基氨基)乙基氯、3-(N, N-二乙基氨基)丙基氯、3-(N-苄基-N-甲基氨基)丙基氯、N-(2-氯乙基)吗啉、2-(六亚甲基



亚胺基)乙基氯、3-(N-甲基哌嗪)丙基氯、1-(3-氯苯基)-4-(3-氯丙基)哌嗪、2-(4-羟基-4-苯基哌啶)乙基氯、甲苯磺酸N-叔丁氧羰基-3-哌啶甲酯等。

此外,在通式I化合物或其中间体的一个取代基上存在的羟基基团,可以利用 Mitsunobu 反应进行O-烷基化。在这个反应中,让一种醇,例如3-(N,N-二甲基氨基)-1-丙醇等,与约1.0~约1.3当量三苯膦和约1.0~约1.3当量偶氮二羧酸二乙酯,在一种惰性稀释剂例如四氢呋喃中,在约-10℃~约5℃范围内的温度,反应约0.25~约1小时。然后添加约1.0~约1.3当量羟基化合物例如N-叔丁基酪氨酸甲酯,反应混合物在约0℃~约30℃的温度搅拌约2~约48小时,提供该O-烷基化产物。

类似地,含有一个芳羟基基团的通式I化合物或其中间体,可以与一种芳基碘反应,而提供一种二芳基醚。一般地说,这个反应是通过用一种适当碱例如氢氧化钠,在一种惰性稀释剂例如二甲苯中,在约-25℃~约10℃的温度,生成该羟基基团的碱金属盐来进行的。然后,该盐用约1.1~约1.5当量溴化亚铜·二甲硫醚配合物在约10℃~约30℃范围内的温度处理约0.5~约2.0小时,随后用约1.1~约1.5当量芳基碘例如2-碘苯甲酸钠等处理。然后,将该反应物加热到约70℃~约150℃,加热约2~约24小时,以提供该二芳基醚。

此外,含羟基化合物也可以容易地进行衍生,而生成一种氨基甲酸酯。在此类氨基甲酸酯的一种制备方法中,通式I的羟基化合物或其中间体与约1.0~约1.2当量氯甲酸4-硝基苯酯,在一种惰性稀释剂例如二氯甲烷中,在约-25℃~约0℃范围内的温度,接触约0.5~约2.0小时。所生成碳酸酯用过量、较好约2~约5当量三烷基胺例如三乙胺处理约0.5~约2小时,随后用约1.0~约1.5当量伯胺或仲胺处理,以提供该氨基甲酸酯。适合用于本反应中的胺的实例,包括但不限于哌嗪、1-甲基哌嗪、1-乙酰基哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡咯烷、哌啶等。

此外,在氨基甲酸酯的另一种制备方法中,含羟基化合物与约1.0~约1.5当量氨基甲酰氯,在一种惰性稀释剂例如二氯甲烷中,在约25℃~约70℃范围内的温度,接触约2~约72小时。典型地说,这个反应是在一种适当碱的存在下进行的,以清除该反应期间产生的酸。适用碱包括,例如,叔胺,如三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉等。此外,



较好向反应混合物中添加至少 1 当量（相对于该羟基化合物而言）4-（N, N-二甲基氨基）吡啶，以便利该反应进行。适合用于本反应中的氨基甲酰氯的实例，包括例如二甲基氨基甲酰氯、二乙基氨基甲酰氯等。

同样，当通式 I 化合物或其中间体含有伯羟基或仲羟基基团时，这样的羟基可以容易地转化成离去基团，并置换而生成诸如胺、硫化物和氯化物等。例如，4-羟基-L-脯氨酸的衍生物可以经由该衍生羟基的亲核取代而转化成对应的 4-氨基、4-硫代或 4-氯-L-脯氨酸衍生物。一般来说，当这些反应中采用一种手性化合物时，与所衍生羟基连接的碳原子上的立体化学典型地被逆转。

这些反应典型地是通过用至少 1 当量磺酰卤例如对甲苯磺酰氯等在吡啶中处理该羟基化合物，而首先使该羟基转化为一个离去基团例如甲苯磺酸根来进行的。这个反应一般在约 0℃ ~ 约 70℃ 的温度进行约 1 ~ 约 48 小时。然后，所生成的甲苯磺酸盐可以容易地用叠氮化钠取代；例如，通过使该甲苯磺酸盐与至少 1 当量叠氮化钠，在一种惰性稀释剂例如 N, N-二甲基甲酰胺与水的混合物中，在约 0℃ ~ 约 37℃ 的温度，接触约 1 ~ 约 12 小时，而提供对应的叠氮化合物。然后，这个叠氮基基团可以通过诸如用炭载钨催化剂加氢还原，而提供氨基（-NH<sub>2</sub>）化合物。

类似地，甲苯磺酸根基团可以容易地用硫醇取代而生成一种硫化物。这个反应典型地通过使该甲苯磺酸盐与至少 1 当量硫醇例如苯硫酚，在一种适用碱例如 1, 8-二氮杂双环[5. 4. 0]十一碳-7-烯（DBU）的存在下，在一种惰性稀释剂例如 N, N-二甲基甲酰胺中，在约 0℃ ~ 约 37℃ 的温度，接触约 1 ~ 约 12 小时来进行，而提供该硫化物。此外，甲苯磺酸盐用三氯化吗啉代硫，在一种惰性稀释剂例如二氯甲烷中，在约 0℃ ~ 约 37℃ 范围内的温度，进行约 12 ~ 约 24 小时处理，能给出对应的氯化化合物。

进而，有一个含有碘芳基基团的取代基例如当 R<sup>3</sup> 为一个（4-碘苯基）甲基时的通式 I 的化合物或其中间体，可以在上述偶合反应之前或之后容易地转化成一种联芳基化合物。典型地说，这个反应进行如下：

在一种钯催化剂例如四（三苯膦）钯的存在下，在一种惰性稀释剂例如四氢呋喃中，在约 24℃ ~ 约 30℃ 范围内的温度，用约 1.1 ~ 约 2 当量碘化芳基锌例如碘化 2-（甲氧羰基）苯基锌处理该碘芳基化合物，直至



反应完成。这个反应在诸如 Rieke, J. Org. Chem., 1991, 56, 1445 中有进一步描述。

5 在一些情况下, 通式 I 的化合物或其中间体可能含有一些有一个或多个硫原子的取代基。例如, 当上述反应中采用的通式 II 氨基酸是从 L-噻唑烷-4-羧酸、L-(5, 5-二甲基)噻唑烷-4-羧酸、L-硫代吗啉-3-羧酸等衍生的时, 这样的硫原子将会存在。当存在时, 这样的硫原子可以在上述偶合反应之前或之后利用常用试剂和反应条件进行氧化, 以提供亚砷或砷化合物。硫化物类化合物氧化成亚砷的适用试剂, 包括诸如过氧化氢、3-氯过氧苯甲酸 (MCPBA)、过碘酸钠等。该氧化反应典型地通过使该硫化物型化合物与约 0.95 - 约 1.1 当量氧化剂, 10 在一种惰性稀释剂例如二氯甲烷中, 在约 -50℃ - 约 75℃ 范围内的温度, 接触约 1 - 约 24 小时来进行。然后, 所生成的亚砷可以通过使该亚砷与至少另 1 当量氧化试剂例如过氧化氢、MCPBA、高锰酸钾等接触, 而进一步氧化成对应的砷。此外, 该砷也可以通过使硫化物与至少 2 当量、较好过量的氧化剂接触来直接制备。这样的反应在 March 的 “Advanced Organic Chemistry” (第 4 版, pp. 1201 - 1202, Wiley 出版社, 1992 年) 中有进一步描述。

如上所述, 其  $R^2$  取代基不为氢的通式 I 化合物, 可以在上述偶合反应中使用通式 II 的 N-取代氨基酸例如肌氨酸、N-甲基-L-苯丙氨酸等来制备。此外, 这样的化合物也可以利用常用合成程序进行通式 I 或 IV (式中  $R^2$  是氢) 的磺酰胺的 N-烷基化来制备。典型地说, 这个 N-烷基化反应是通过使该磺酰胺与至少 1 当量、较好 1.1 - 2 当量烷基卤或有取代烷基卤, 在一种适用碱例如碳酸钾的存在下, 在一种惰性稀释剂例如丙酮、2-丁酮等中, 在约 25℃ - 约 70℃ 范围内的温度, 接 25 触约 2 - 约 48 小时进行的。适合用于本反应中的烷基卤或有取代烷基卤包括但不限于甲基碘等。

此外, 式 I 或 IV (式中  $R^2$  为氢且  $R^1$  为 2-烷氧羰基芳基基团) 的磺酰胺可以进行分子内环化, 而生成其 1, 2-苯并噻唑-3-酮衍生物或类似物。这个反应典型地通过用约 1.0 - 约 1.5 当量适用碱例如一种碱金属氢化物, 在一种惰性稀释剂例如四氢呋喃中, 在约 0℃ - 约 30℃ 范围内的温度, 对一种磺酰胺例如 N-(2-甲氧羰基苯磺基) 甘氨酸-L-苯丙氨酸苄酯处理约 2 - 约 48 小时来进行, 而给出环化的 1, 2-苯并噻 30



唑-3-酮衍生物。

最后，通式 I (式中 Q 为  $-C(S)NR^7-$ ) 的化合物是在上述合成程序中用一种氨基硫羧酸衍生物代替氨基酸 II 来制备的。这样的氨基硫羧酸衍生物可以按照 Shalaky 等人 J. Org. Chem., 61: 9045-9048 (1996) 和 Brain 等人 J. Org. Chem., 62: 3808-3809 (1997) 及其所引用参考文献中所述的程序制备。

### 药物配方

当用来作为药物时，通式 I 和 IA 的化合物通常以药物组合物的形式给药。这些化合物可以经由各种各样的途径，包括经口、经直肠、经皮、经皮下、经静脉内、经肌内、和经鼻内给药。这些化合物作为可注射组合物和经口组合物都是有效的。这样的组合物是以药物技术上众所周知的方式制备的，并包含至少一种有效化合物。

本发明也包括以上述通式 I 和 IA 的一种或多种化合物为有效成分、配以药物上可接受的载体的药物组合物。在制作本发明的组合物时，通常使该有效成分与一种赋形剂混合、用一种赋形剂稀释、或封闭在这样一种载体内，后者可呈胶囊、小药囊、纸或其它容器的形式。当该赋形剂起到一种稀释剂的作用时，它可以是一种固体、半固体、或液体材料，并充当该有效成分的容器、载体或介质。因此，这些组合物可以呈片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊剂、扁囊剂、酏剂、悬浮液剂、乳液剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂（作为一种固体或在一种液体介质中）、含诸如可多达 10%（重量）有效化合物的软膏剂、软的和硬的胶囊剂、栓剂、无菌可注射溶液剂、和无菌包装粉剂等形式。

在制备一种配方时，可能有必要研磨该有效化合物，以在与其它组分配合之前提供适当粒度。如果该有效化合物是基本上不溶的，则通常将其研磨到小于 200 目的粒度。如果该有效化合物是基本上水可溶的，则其粒度通常用研磨来调整，以提供在该配方中基本上均匀的分布，例如约 40 目。

适用赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸酯、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆、和甲基纤维素。这些配方还可以包括：润滑剂，例如滑石、硬脂酸镁、和矿物油；润湿剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂例如羟基苯甲酸甲酯和丙酯；增甜剂；和



矫味矫臭剂。本发明的组合物可以通过采用技术上已知的程序配制，使之能在对患者给药后提供该有效成分的快速释放、持久释放或延时释放。

5 这些组合物较好配制成单元剂型，每个剂量含有约 5~约 100mg、更通常的是约 10~约 30mg 有效成分。“单元剂型”这一术语系指适合作为人体对象或其它哺乳动物的单元剂量的、物理上分立的单元，每个单元含有为产生预期疗效而计算的预定数量活性物质，并配以适当药物赋形剂。

10 该有效化合物是在广阔剂量范围内有效的，而且一般以药物上有效量给药。然而，要理解的是，该化合物的实际给药量将由医生根据有关情况确定，其中包括要治疗的病症、所选择的给药途径、给药的实际化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重性等。

15 为了制备片剂等固体组合物，使主有效成分与一种药物赋形剂混合，形成一种含有本发明化合物的均匀混合物的固体预配方组合物。当提到这些预配方组合物是均匀的时，其含义是该有效成分均匀分散在整个组合物中，使得该组合物可以容易地细分成等效单元剂型，例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后，把这种固体预配方细分成含有诸如 0.1~约 500mg 本发明有效成分的上述类型的单元剂型。

20 本发明的片剂或丸剂可以包衣或以其它方式复合，以提供一种能给出长期作用优势的剂型。例如，该片剂或丸剂可以包含一种内剂量成分和一种外剂量成分，后者呈前者上的一层膜的形式。这两种成分可以用一个肠溶层隔开，该层能抵御在胃中崩解并使该内成分能原封不动地进入十二指肠或能延时释放。各种各样的材料可以用于这样的肠溶层或包衣，这样的材料包括一系列聚合物酸，以及聚合物酸与紫胶、鲸蜡醇和  
25 乙酸纤维素酯等材料的混合物。

其中掺合了本发明的新型组合物而可经口或用注射法给药的液体形式，包括水溶液剂，适当矫味矫臭了的糖浆剂，水基或油基悬浮液剂，和用棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油等食用油配制并矫味矫臭了的乳液剂，以及酞剂和类似药物载体。

30 吸入用或输注用组合物，包括用药物上可接受的水基溶剂或有机溶剂或其混合物配制的溶液剂和悬浮液剂，以及散剂。这些液体或固体组合物可以含有如上所述的适当药物上可接受赋形剂。较好，这些组合物



是经口或经鼻呼吸途径、为了局部或全身性疗效而给药的。较好用药物上可接受溶剂配制的组合物可以利用惰性气体喷雾。喷雾溶液可以直接从喷雾装置吸入，也可以将喷雾装置附着到面罩、气帐或间歇式正压呼吸机上。溶液、悬浮液或粉末组合物可以从能以适当方式输送该配方的装置，较好经口或经鼻给药。

下列配方实例说明本发明的药物组合物。

#### 配方实例 1

制备含有下列成分的硬明胶胶囊剂：

	<u>成 分</u>	<u>数量(mg/胶囊)</u>
10	有效成分	30.0
	淀粉	305.0
	硬脂酸镁	5.0

将上述成分混合并以 340mg 数量装填到硬明胶胶囊中。

#### 配方实例 2

15 用下列成分制备一种片剂配方：

	<u>成 分</u>	<u>数量(mg/片)</u>
	有效成分	25.0
	微晶纤维素	200.0
	胶体二氧化硅	10.0
20	硬脂酸	5.0

将这些成分共混、压片、形成每片重 240mg 的片剂。

#### 配方实例 3

制备一种含有下列成分的干粉吸入器配方：

	<u>成 分</u>	<u>重量%</u>
25	有效成分	5
	乳糖	95

将有效成分与乳糖混合，并将混合物添加到干粉吸入器具中。

#### 配方实例 4

每片含有 30mg 有效成分的片剂制备如下：

	<u>成分</u>	<u>数量(mg/片)</u>
30	有效成分	30.0
	淀粉	45.0



	微晶纤维素	35.0
	聚乙烯基吡咯烷酮 (10% 水溶液)	4.0
	羧甲基淀粉钠	4.5
	硬脂酸镁	0.5
5	滑石	1.0
	合计	120mg

让有效成分, 淀粉和纤维素通过 20 目美国筛, 充分混合。聚乙烯基吡咯烷酮溶液与所得到的粉末混合, 然后通过 16 目美国筛。这样产生的颗粒在 50℃ - 60℃ 干燥, 并通过 16 目美国筛。然后把事先通过了 30 目美国筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁、和滑石添加到该颗粒中, 混合后在压片机上压片, 产生每片重 150mg 的片剂。

#### 配方实例 5

每个含有 40mg 药剂的胶囊剂制作如下:

	<u>成 分</u>	<u>数量(mg/胶囊)</u>
15	有效成分	40.0
	淀粉	109.0
	硬脂酸镁	1.0
	合计	150.0mg

有效成分、纤维素、淀粉、和硬脂酸镁共混, 通过 20 目美国筛, 并以 150mg 数量装填到硬明胶胶囊中。

#### 配方实例 6

每个含有 25mg 有效成分的栓剂制作如下:

	<u>成 分</u>	<u>数 量</u>
	有效成分	25mg
25	饱和脂肪酸甘油酯	补足到 2,000mg

让有效成分通过 60 目美国筛, 并悬浮在用所需最低限度热量事先熔融的饱和脂肪酸甘油酯中。然后, 将该混合物倾入标称容量 2.0g 的栓剂模具中, 冷却。

#### 配方实例 7

每 5.0ml 剂量各含 50mg 药剂的悬浮液制作如下:

	<u>成 分</u>	<u>数 量</u>
30	有效成分	50.0mg



	黄原酸胶	4.0mg
	羧甲基纤维素钠 (11%) /	
	微晶纤维素 (89%)	50.0mg
	蔗糖	1.75g
5	苯甲酸钠	10.0mg
	香味剂和着色剂	适 量
	纯化水	补足到 5.0ml

药剂、蔗糖和黄原酸胶共混，通过 10 目美国筛，然后与事先配制的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的水溶液混合。苯甲酸钠、香味剂和着色剂用部分水稀释，并添加和搅拌。然后添加足够的水，以产生所需要的体积。

#### 配方实例 8

	<u>成 分</u>	<u>数量(mg/胶囊)</u>
	有效成分	15.0
15	淀粉	407.0
	硬脂酸镁	<u>3.0</u>
	合计	425.0mg

有效成分、纤维素、淀粉、和硬脂酸镁共混、通过 20 目美国筛，并以 560mg 数量装填到硬明胶胶囊中。

#### 20 配方实例 9

一种经静脉内配方可以制备如下：

	<u>成 分</u>	<u>数 量</u>
	有效成分	250.0mg
	等渗食盐水	1000ml

#### 25 配方实例 10

一种局部用药配方可以制备如下：

	<u>成 分</u>	<u>数 量</u>
	有效成分	1 - 10g
	乳化蜡	30g
30	液体石蜡	20g
	白色软质石蜡	补足到 100g

将白色软质石蜡加热直至熔融。掺入液体石蜡和乳化石蜡，搅拌直



至溶解。添加有效成分，继续搅拌直至分散。然后使该混合物冷却直至凝固。

本发明方法中采用的另一种较好配方采用经皮输送器具(“贴剂”)。这样的经皮贴剂可以用来以受控数量提供本发明化合物的连续或不连续浸出。药剂输送用经皮贴剂的构造和用途是技术上众所周知的。见诸如  
5 1991年6月11日公布的美国专利 5, 023, 252, 列为本文参考方面。这样的贴剂可以构造得能连续、脉冲或在需要时输送药剂。

该药物组合物可在合意或必要时，或者直接地或者间接地，引进到脑中。直接技术通常涉及把一根药物输送导管放进宿主的脑室系统中，  
10 以旁通血-脑屏障。列为本文参考文献的美国专利 5, 011, 472 中，描述了用来把生物因子输送在身体特定解剖区域的一种这样的可移植输送系统。

一般来说较好的间接技术通常涉及配制一些组合物，使得能通过亲水性药物转化成脂溶性药物来提供药物潜效化。潜效化一般是通过封闭  
15 该药物上存在的羟基、羰基、硫酸根、和伯胺基团，以使该药物更具脂溶性和更易于穿越血脑屏障输送。此外，亲水药物的输送可通过能瞬间打开血-脑屏障的高渗溶液的动脉内输注而得到加强。

#### 效用

本发明化合物可以用来结合生物样品中的 VLA-4 ( $\alpha_4\beta_1$  整合蛋白)，因而有能诸如检测此类样品的 VLA-4 的效用。在这样的检测中，  
20 该化合物可以结合到一种固体载体上，并将 VLA-4 样品添加于其中。该样品中 VLA-4 的数量可以用常用方法测定，例如使用夹层 ELISA 试验。此外，在竞争性试验中，可以使用标记 VLA-4 来测定该样品中 VLA-4 的存在。其它适用试验是技术上众所周知的。

此外，本发明的某些化合物能在活体内抑制 VLA-4 介导的白细胞  
25 对内皮细胞的粘连，因而可以用来治疗 VLA-4 介导的疾病。这样的疾病包括哺乳动物患者中的炎性疾病，例如哮喘，阿尔茨海默病，动脉粥样硬化，艾滋性痴呆，糖尿病(包括急性青少年发作糖尿病)，炎性肠疾病(包括溃疡性结肠炎和节段性回肠炎)，多硬化症，类风湿性关节炎，  
30 组织移植，肿瘤转移，脑膜炎，脑炎，中风，及其它脑创伤，肾炎，视网膜炎，特异性皮炎，牛皮癣，心肌缺血，和急性白细胞介导的肺损伤，例如，成年人呼吸窘迫综合征中所发生的那种。



以上确认的化合物的生物活性可以用各种各样的系统测试。例如，可以把一种化合物固定在一固体表面，而且可以测定表达 VLA-4 的细胞的粘连。利用这样的格式，可以筛选大批化合物。适合于这种试验的细胞包括已知能表达 VLA-4 的任何白细胞，例如 T 细胞、B 细胞、  
5 单核细胞、嗜曙红细胞、和嗜碱性细胞。也可以使用许多白细胞类细胞株，例如，包括 Turkat 和 U937。

也可以测试这些试验化合物竞争性抑制 VLA-4 与 VCAM-1 之间的结合、或 VLA-4 与一种已知能结合 VLA-4 的标记化合物例如本发明化合物之间的结合或者抗体对 VLA-4 的结合的能力。在这些试验  
10 中，可以把 VCAM-1 固定在一固体表面上。也可以把 VCAM-1 表达为一种有 Ig 尾巴（例如 IgG）的重组体融合蛋白，从而可以用免疫检定法检测对 VLA-4 的结合。此外，还可以使用 VCAM-1 表达细胞。例如活化内皮细胞或 VCAM-1 转染的成纤维细胞。对于测定阻止对脑内皮细胞的粘连的能力的试验来说，国际专利申请公报 No. WO 91/05038  
15 中所述的试验是特别好的。这份专利申请全文列为本文参考文献。

很多检定格式采用标记检定成分。标记体系可以呈各种各样的形式。该标记可以按照技术上众所周知的方法，直接地或间接地偶合到该检定的所希望成分上。可以使用种类繁多的标记。该成分可以用若干种方法中任何一种进行标记。最常见的检测方法是使用有  $^3\text{H}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{14}\text{C}$   
20 或  $^{32}\text{P}$  标记化合物等的放射自显影法。非放射性标记包括：能结合标记抗体的配位体，荧光团，化学发光剂，酶，和能充当一种标记配位体的特定结合对成员的抗体。标记的选择取决于所要求的灵敏度，与该化合物共轭的难易、稳定性要求、和可供利用的仪器装备。

用来证实炎性反应治疗效果的适用活体模型包括小鼠、大鼠、豚鼠  
25 或灵长类动物中的 EAE（实验自免疫脑脊髓炎），以及其它依赖于  $\alpha_4$  整合蛋白的炎性模型。

有所希望生物活性的化合物，必要时可以改性，以提供所希望的性质，例如改善的药理学性质（例如活体内稳定性、生物有效性），或在诊断应用中被检出的能力。例如，本发明磺酰胺中包括一个或多个 D-  
30 氨基酸，典型地提高了活体内稳定性。稳定性可以用多种多样的方式检验，例如用肽酶或者人体血浆或血清测定该蛋白质在温育期间的半衰期。已经有人描述了许多这样的蛋白质稳定性检定（见，例如，Verhoef



等人, Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1990, 15(2): 83 - 93)。

为了诊断目的, 可以把种类繁多的标记连接到这些化合物上, 从而可以直接地或间接地提供一种可检测信号。因此, 本发明化合物可以为多种多样的终端目的而以多种多样的方式进行改性, 同时仍保留生物活性。此外, 为了连接到微粒、固体基质、大分子等上, 可以在末端引

进各种各样的反应性部位。  
标记化合物可以用于多种多样的活体内用途或离体用途。可以采用种类繁多的标记, 例如放射性核素 (例如发出 $\gamma$ 射线的放射性同位素, 如铟-99 或铟-111)、荧光增白剂 (如荧光黄)、酶、酶基质、酶辅助因子、酶抑制剂、化学发生化合物、生物发光化合物等。有本门技术一般技能的人员将知道其它适合于与该配合物结合的标记, 或将能确认这样使用的常规实验。这些标记的结合是用有本门技术一般技能的人员常用的标准技术实现的。

离体用途包括诊断应用, 例如, 通过检测表达 VLA-4 的白细胞的存在来监测炎症反应。本发明化合物也可以用于分离或标记这样的细胞。此外, 如以上提到的, 本发明化合物可以用来检定 VLA-4/VCAM-1 相互作用的潜在抑制剂。

为了进行活体中诊断性成像以确认诸如发炎部位, 典型地按照众所周知的技术使用放射性同位素。放射性同位素可以利用中间体官能团, 要么直接地要么间接地结合到肽上。例如, 可以使用螯合剂如二亚乙基三胺五乙酸 (DTPA) 和亚乙基二胺四乙酸 (EDTA) 及类似分子, 使蛋白质结合到金属离子放射性同位素上。

为了活体中诊断之目的, 这些配合物也可以用顺磁同位素标记, 如同在磁共振成像 (MRI) 或电子自旋共振 (ESR) 中一样, 这两者都是众所周知的。一般地说, 可以使用任何一种常用方法来显示诊断图像。通常使用能发射 $\gamma$ 射线和正电子的放射性同位素进行照像机成像, 用顺磁同位素进行磁共振成像。因此, 这些化合物可以用来监测个体中炎症反应的改善进程。通过测定表达 VLA-4 的淋巴细胞增加还是减少, 就有可能确定一种旨在改善疾病的特定疗法是否有效。

本发明的药物组合物可以用来阻止或抑制与许多疾病和病症相联系的细胞粘连。例如, 许多炎症病症与整合蛋白或白细胞相联系。可治疗的病症包括, 例如, 移植排异反应 (如同种移植物排异反应)、阿尔茨



海默病、动脉粥样硬化、艾滋性痴呆、糖尿病（包括急性青少年发作糖尿病）、视网膜炎、癌症转移、类风湿性关节炎、急性白细胞介导的肺损伤（如成人呼吸窘迫综合征）、哮喘、肾炎，以及急性与慢性炎症，包括特异性皮炎、牛皮癣、心肌缺血，和炎性肠疾病（包括节段性回肠炎和溃疡性结肠炎）。在较好的实施方案中，该药物组合物用来治疗炎性脑病症，例如多硬化症（MS）、病毒性脑膜炎和脑炎。

炎性肠疾病是一个集合术语，包括两种类似疾病，称为节段性回肠炎和溃疡性结肠炎。节段性回肠炎是一种自发慢性溃疡缩窄炎性疾病，其特征是肉芽瘤炎性反应引起的肠壁各层的鲜明定界和典型透壁参与。可能涉及从咀到肛门的胃肠道中任何一段，尽管该疾病最通常影响末端回肠和/或结肠。溃疡性结肠炎是一种炎性反应，大部分局限于粘膜和粘膜下层。在炎性肠疾病的损伤中淋巴细胞和巨噬细胞众多，而且可能对炎性损伤有贡献。

哮喘是一种疾病，其特征是气管支气管树对各种能增强气管气道的阵发性收缩的刺激的反应性增大。这种刺激引起 IgE 包覆的肥大细胞释放出各种炎症介导剂，包括组胺、嗜酸性和嗜中性趋化因子、白细胞三倍体（leukotrienes）、前列腺素和血小板活化因子。这些因子的释放招来了会引起炎性伤害的嗜碱性细胞、嗜酸性细胞和嗜中性细胞。

动脉粥样硬化是动脉（如冠状动脉、颈动脉、主动脉和髂动脉）的一种疾病。基本损伤，即动脉粥样硬化，由内膜内部隆起的病灶性斑块组成，该斑块有一个脂质内核和一个覆盖纤维帽。动脉粥样硬化损害了动脉血液流动并使受影响动脉变弱。心肌梗塞和脑梗塞是这种疾病的主要后果。动脉粥样硬化招来了巨噬细胞和白细胞，从而对炎性伤害作出贡献。

类风湿性关节炎是一种慢性复发性炎性疾病，主要引起关节损害和破坏。类风湿性关节炎通常先影响手和脚的小关节，但随后可能涉及腕、肘、踝和膝。关节炎是滑液细胞与从循环系统渗入关节滑液衬里的白细胞相互作用的结果。见诸如 Paul, Immunology（第 3 版, Raven Press, 1993）。

本发明化合物的另一个指征在于治疗 VLA-4 介导的器官或移植物排异反应。近年来，皮肤、肾、肝、心、肺、胰和骨髓等组织与器官移植的外科技术效率有了颇大提高。也许，主要突出问题是缺乏令人满意



的药剂来诱导受体对移植的同种异体移植物或器官的免疫耐受性。当同种异体细胞或器官移植到宿主身上（即供体和受体是来自同一物种的不同个体）时，宿主免疫系统可能对移植物中的外来抗原产生一种免疫反应（宿主抗移植物病），导致所移植组织的破坏。CD8<sup>+</sup>细胞、CD4 细胞和单核细胞全都参与移植组织的排异反应。能结合 $\alpha$ -4 整合蛋白的本发明化合物，除其它用处外，还可用来阻止受体中同种异体抗原诱发的免疫反应，从而防止这样的细胞参与破坏移植的组织器官。见诸如 Paul 等人, Transplant International 9, 420 - 425 (1996); Georczynski 等人, Immunology 87, 573 - 580 (1996); Georczynski 等人, Transplant Immunol. 3, 55 - 61 (1995); Yang 等人, Transplantation 60, 71 - 76 (1995); 和 Anderson 等人, APMIS 102, 23 - 27 (1994)。

能结合 VLA - 4 的本发明化合物的一种相关用途在于调整“移植物抗宿主”病（GVHD）所涉及的免疫反应。见诸如 Schlegel 等人, J. Immunol. 155, 3856 - 3865 (1995)。GVHD 是一种当有免疫能力的细胞转移到同种异体受体上时发生的潜在致命疾病。在这种情况下，供体的有免疫能力的细胞可能攻击受体中的组织。皮肤、内脏上皮和肝的组织是经常受攻击的靶子，而且在 GVHD 进程期间可能受破坏。这种疾病在免疫组织移植例如骨髓移植时是一个特别严重的问题；但也已经有人报告了在其它情况下不太严重的 GVHD，其中包括心和肝移植物。本发明的治疗剂，除其它用途外，还可以用来阻止供体 T 细胞活化，从而干扰其溶解宿主靶细胞的能力。

本发明化合物的一个进一步用途是抑制肿瘤转移。已有人报告若干种肿瘤细胞能表达 VLA - 4，而能结合 VLA - 4 的化合物会阻止这样的细胞与内皮细胞的粘连。Steinback 等人, Urol. Res. 23, 175 - 83 (1995); Orosz 等人, Int. J. Cancer 60, 867 - 71 (1995); Freedman 等人, Leuk. Lymphoma 13, 47 - 52 (1994); Okahara 等人, Cancer Res. 54, 3233 - 6 (1994)。

本发明化合物的一个进一步用途在于治疗多硬化症。多硬化症是一种进行性神经病学自免疫疾病，美国估计有 25 万 - 35 万人受到此病影响。多硬化症可以认为是一种特定自免疫反应的结果，其中，某些白细胞攻击并启动了髓鞘质即覆盖神经纤维的绝缘鞘的破坏。在一种多硬化症动物模型中，针对 VLA - 4 的鼠单克隆抗体已被证明能阻止白细胞对



内皮细胞的粘连，从而防止这些动物的中枢神经系统发炎和随后的麻痹  
16.

本发明的药物组合物适合用于多种多样的药物输送系统。适合于本  
发明中使用的配方见 Remington 的 Pharmaceutical Sciences, Mace  
5 出版公司，美国宾夕法尼亚州费城，第 17 版（1985）。

为了提高血清半衰期，这些化合物可以被囊、引进脂质体腔中、制  
备成胶体、也可以采用其它常用技术，以提供这些化合物的延长血清半  
衰期。有多种多样的方法可用于制备脂质体，如 Szoka 等人美国专利 4,  
235, 871 号、4, 501, 728 号和 4, 837, 028 号中所述，其中每一篇都列为  
10 本文参考文献。

对患者的给药量，将因给的是什么药、给药目的如预防或治疗、患  
者状态、给药方式等而异。在治疗用途中，组合物是以足以治疗或至少  
部分遏制一种疾病及其并发症的症状的数量，对已经患有该疾病的患者  
给药的。足以实现这一点的数量定义为“治疗有效剂量”。对这种用途  
15 有效的数量，将取决于正在治疗的疾病状况，以及主治临床医生根据炎  
症的严重性、患者的年龄、体重和一般状况等因素做出的判断。

对患者给药的组合物呈上述药物组合物的形式。这些组合物可以用  
常用灭菌技术灭菌，也可以进行过滤灭菌。所得到的水溶液可以包装供  
原样使用，也可以冷冻干燥，冻干制剂在给药前与无菌水基载体合并。  
20 该化合物制剂的 pH 典型地在 3-11、较好 5-9、最好 7-8 之间。要  
理解的是，某些上述赋形剂、载体或稳定剂的使用将导致药物盐的生成。

本发明化合物的治疗剂量将因诸如为其进行治疗的特定用途、该化  
合物的给药方式、患者的健康与病情、处方医生的判断等而异。例如，  
对于静脉内给药来说，剂量将典型地在约 20 $\mu$ g - 约 500 $\mu$ g/kg 体重、较  
25 好约 100 $\mu$ g - 约 300 $\mu$ g/kg 体重的范围内。经鼻内给药的适用剂量范围  
一般是约 0.1  $\mu$ g - 1 mg/kg 体重。有效剂量可以从离体或动物模型试验  
体系产生的剂量-响应曲线外推得到。

下列合成例和生物学实例是为说明本发明而提供的，不要以任何方  
式理解为对本发明范围的限制。除非另有说明，否则温度全部用摄氏度  
30 (°C) 表示。

#### 实施例

在以下实施例中，下列缩略语有下列含义。如果一个缩略语未被定



义, 则它有其公认的含义.

aq 或 aq.	= 水, 水基
AcOH	= 乙酸
bd	= 宽双重峰
bm	= 宽多重峰
bs	= 宽单峰
Bn	= 苄基
Boc	= 叔丁氧羰基
Boc <sub>2</sub> O	= 二聚碳酸二叔丁酯
BOP	= 六氟磷酸苯并三唑-1-基氧三(二甲胺基)瘁 瘁
Cbz	= 苄氧羰基
CHCl <sub>3</sub>	= 氯仿
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	= 二氯甲烷
(COCl) <sub>2</sub>	= 草酰氯
d	= 双重峰
dd	= 双重峰之双重峰
dt	= 三重峰之双重峰
DBU	= 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCC	= 1,3-二环己基碳化二亚胺
DMAP	= 4-N,N-二甲基氨基吡啶
DME	= 乙二醇二甲醚
DMF	= N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	= 二甲基亚砷
EDC	= 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亚胺 ●盐酸盐
Et <sub>3</sub> N	= 三乙胺
Et <sub>2</sub> O	= 二乙醚
EtOAc	= 乙酸乙酯
EtOH	= 乙醇
eq 或 eq.	= 当量
Fmoc	= N-(9-芴基甲氧羰基)



<b>FmocONSu</b>	= N - (9 - 芴基甲氧羰基) 琥珀酰亚胺
<b>g</b>	= 克
<b>h</b>	= 小时
<b>H<sub>2</sub>O</b>	= 水
<b>HBr</b>	= 氢溴酸
<b>HCl</b>	= 盐酸
<b>HOBT</b>	= 1 - 羟基苯并三唑水合物
<b>hr</b>	= 小时
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	= 碳酸钾
<b>L</b>	= 升
<b>m</b>	= 多线态
<b>MeOH</b>	= 甲醇
<b>mg</b>	= 毫克
<b>MgSO<sub>4</sub></b>	= 硫酸镁
<b>mL</b>	= 毫升
<b>mm</b>	= 毫米
<b>mM</b>	= 毫摩尔
<b>mmol</b>	= 毫摩尔
<b>mp</b>	= 熔点
<b>N</b>	= 当量
<b>NaCl</b>	= 氯化钠
<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	= 碳酸钠
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	= 碳酸氢钠
<b>NaOEt</b>	= 乙醇钠
<b>NaOH</b>	= 氢氧化钠
<b>NH<sub>4</sub>Cl</b>	= 氯化铵
<b>NMM</b>	= N - 甲基吗啉
<b>Phe</b>	= L - 苯丙氨酸
<b>Pro</b>	= L - 脯氨酸
<b>psi</b>	= 磅/平方英寸
<b>PtO<sub>2</sub></b>	= 氧化铂
<b>q</b>	= 四重峰



quint	= 五重峰
rt	= 室温
s	= 单峰
sat	= 饱和
t	= 三重峰
t-BuOH	= 叔丁醇
TFA	= 三氟乙酸
THF	= 四氢呋喃
TLC 或 tlc	= 薄层色谱法
Ts	= 甲苯磺酰基
TsCl	= 甲苯磺酰氯
TsOH	= 甲苯磺酸
$\mu\text{L}$	= 微升

在以下实施例中，温度全都用摄氏度表示（除非另有说明）。下列方法用来像所指出的那样制备所提到的化合物。

#### 方法 1

##### N- 甲苯磺酰化程序

- 5 适用氨基酸的 N- 甲苯磺酰化是通过 Cupps、Boutin 和 Rapoport, J. Org. Chem, 1985, 50, 3972 的方法进行的。

#### 方法 2

##### 甲酯制备程序

- 10 氨基酸甲酯是用 Brenner 和 Huber, Helv. Chim. Acta 1953, 36, 1109 的方法制备的。

#### 方法 3

##### BOP 偶联程序

- 15 所希望的二肽酯是通过一种适用 N- 保护氨基酸（1 当量）与适用氨基酸酯或氨基酸酯盐酸盐（1 当量）、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧三（二甲胺基）瘁瘁〔BOP〕（2.0 当量）、三乙胺（1.1 当量）和 DMF 反应来制备。反应混合物在室温搅拌过夜。粗产品用闪急色谱法精制，给出该二肽酯。

#### 方法 4

##### 加氢程序 I



加氢是利用 10% 炭载钨 (10% 重量) 在甲醇中以 30 psi 进行过夜。混合物通过硅藻土层过滤, 滤液浓缩, 得到所希望的氨基化合物。

#### 方法 5

##### 水解程序 I

- 5 向适用酯的冰冷 ( $0^{\circ}\text{C}$ ) THF/ $\text{H}_2\text{O}$  溶液 (2 : 1, 5~10mL) 中添加 LiOH (或 NaOH) (0.95 当量)。让温度保持在  $0^{\circ}\text{C}$ , 反应在 1~3 小时后完成。反应混合物用乙酸乙酯萃取, 水相冷冻干燥, 得到所希望的羧酸盐。

#### 方法 6

##### 10 酯水解程序 II

- 向适用酯的冰冷 ( $0^{\circ}\text{C}$ ) THF/ $\text{H}_2\text{O}$  溶液 (2 : 1, 5~10mL) 中添加 LiOH (1.1 当量)。让温度保持在  $0^{\circ}\text{C}$ , 反应在 1~3 小时后完成。反应混合物浓缩, 残渣收到  $\text{H}_2\text{O}$  中, 用 HCl 水溶液把 pH 调到 2~3。产物用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用食盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤、  
15 浓缩, 得到所希望的酸。

#### 方法 7

##### 酯水解程序 III

- 把适用酯溶解在二噁烷/ $\text{H}_2\text{O}$  (1 : 1) 中, 添加 0.9 当量 0.5N NaOH。反应物搅拌 3~16 小时, 然后浓缩。所得到的残渣溶解在  $\text{H}_2\text{O}$  中, 用  
20 乙酸乙酯萃取。水相冷冻干燥, 得到所希望的羧酸钠盐。

#### 方法 8

##### 磺酰化程序 I

- 向溶解在二氯甲烷 (25mL) 中并冷却到  $-78^{\circ}\text{C}$  的适当保护氨基苯丙氨酸类似物 (11.2mmol) 中添加所希望的磺酰氯 (12mmol), 随后  
25 滴加吡啶 (2mL)。让该溶液回升到室温, 搅拌 48 hr。反应溶液用二氯甲烷 (100mL) 转移到一个 250 mL 分液漏斗中, 用 1N HCl (50mL  $\times$  3)、食盐水 (50mL) 和水 (100mL) 萃取。有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 溶剂浓缩, 得到所希望的产物。

#### 方法 9

##### 30 还原性氨基化程序

Tos-Pro-p-NH<sub>2</sub>-Phe 与适用醛的还原性氨基化是用乙酸、三乙酰氧基硼氢化钠、二氯甲烷进行, 合并的混合物在室温搅拌过夜。粗



产物用闪急色谱法精制。

#### 方法 10

##### Boc 脱除程序

5 无水氯化氢 (HCl) 气体通过 0℃ 的适用 Boc-氨基酸酯甲醇溶液鼓泡 15 分钟, 反应混合物搅拌 3 小时。此溶液浓缩成糖浆状, 溶解在 Et<sub>2</sub>O 中, 再浓缩。重复这一程序, 所得到的固体置于高真空下过夜。

#### 方法 11

##### 叔丁酯水解程序 I

10 把叔丁酯溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 用 TFA 处理。反应在 1~3 小时后完成, 此时将反应混合物浓缩, 残渣溶于 H<sub>2</sub>O 中、冷冻干燥, 得到所希望的酸。

#### 方法 12

##### EDC 偶联程序 I

15 向 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸 (1 当量) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (5~20mL) 中添加、混合适当氨基酸酯盐酸盐 (1 当量)、N-甲基吗啉 (1.1~2.2 当量) 和 1-羟基苯并三唑 (2 当量), 置于冰浴中, 添加 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺 (1.1 当量)。让反应物回升到室温, 搅拌过夜。将反应混合物倾入 H<sub>2</sub>O 中, 有机相用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、食盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub> 或 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤和浓缩。  
20 粗产物用柱色谱法精制。

#### 方法 13

##### EDC 偶联程序 II

25 向适当 N-保护氨基酸 (1 当量) 的 DMF 溶液 (5~20mL) 中混合适当氨基酸酯盐酸盐 (1 当量)、Et<sub>3</sub>N (1.1 当量) 和 1-羟基苯并三唑 (2 当量), 置于冰浴中, 添加 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺 (1.1 当量)。让反应物回升到室温, 搅拌过夜。反应混合物在 EtOAc 与 H<sub>2</sub>O 之间分配, 有机相用 0.2N 柠檬酸、H<sub>2</sub>O、饱和 NaHCO<sub>3</sub>、食盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub> 或 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤和浓缩。粗产物用柱色谱法或制备型 TLC 精制。

30

#### 方法 14

##### 磺酰化程序 II



把适当磺酰氯溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中，并置于冰浴中，添加 L-Pro-L-Phe-OMe·HCl (1 当量) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.1 当量)，让反应物回升到室温，在氮气氛围下搅拌过夜。反应混合物浓缩，残渣在 EtOAc 与  $\text{H}_2\text{O}$  之间分配，有机相用饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、食盐水洗涤，干燥 ( $\text{MgSO}_4$  或  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，过滤和浓缩。粗产物用柱色谱法或制备型 TLC 精制。

#### 方法 15

#### 磺酰化程序 III

向〔用方法 10 中所述程序制备的〕L-Pro-L-4-(3-二甲氨基丙氧基)-Phe-OMe (1 当量) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (5 当量)，随后添加适当磺酰氯 (1.1 当量)。让反应物回升到室温，在氮气氛围下搅拌过夜。混合物浓缩，溶解在 EtOAc 中，用饱和  $\text{NaHCO}_3$  和 0.2 N 柠檬酸洗涤。水相用固体  $\text{NaHCO}_3$  调成碱性，产物用 EtOAc 萃取。有机相用食盐水洗涤、干燥 ( $\text{MgSO}_4$  或  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤和浓缩。粗甲酯用制备型 TLC 精制。对应的酸用方法 7 中所述程序制备。

#### 15 方法 16

#### 加氢程序 II

向二氢唑酮的甲醇 (10-15mL) 溶液中添加 NaOAc (1 当量) 和 10% Pd/C。此混合物置于加氢装置上，以 40 psi  $\text{H}_2$  进行。8-16 小时后，反应混合物通过硅藻土层过滤，滤液浓缩，得到脱氢二肽甲酯。这种酯溶解在二噁烷/ $\text{H}_2\text{O}$  (5-10mL) 中，向其中添加 0.5N NaOH (1.05 当量)。搅拌 1-3 小时后，反应混合物浓缩，残渣溶于  $\text{H}_2\text{O}$  中，用 EtOAc 洗涤。水相用 0.2N HCl 调成酸性，产物用 EtOAc 萃取。合并的有机相用食盐水 (1×5mL) 洗涤，干燥 ( $\text{MgSO}_4$  或  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤和浓缩，得到酸，呈非对映体的大约 1:1 混合物形成。

#### 25 方法 17

#### 叔丁酯水解程序 II

将叔丁酯溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL) 中，用 TFA (5mL) 处理。反应在 1-3 小时后完成，此时将反应混合物浓缩，残渣溶于  $\text{H}_2\text{O}$  中、浓缩。残渣再溶于  $\text{H}_2\text{O}$  中，冷冻干燥，得到预期产物。



实施例 1

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(3-苯基丙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸甲酯的合成

5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-氨基-L-苯基丙氨酸甲酯和异硫氰酸 3-苯基丙酯在甲苯中的等摩尔溶液在室温下搅拌 16 小时。汽提出溶剂后得到琥珀色油状物，将其进行制备性高压液相色谱精制 (HPLC) (Waters 硅胶色谱柱; 85/15 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ )。收集各级分，脱除溶剂后得到白色固体标题化合物， $\text{mp}=74-80^\circ\text{C}$ 。

10 实施例 2

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(2-苯基乙基)硫脲基]-L-苯基丙氨酸甲酯的合成

15 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-氨基-L-苯基丙氨酸甲酯和异硫氰酸 2-苯基乙酯在甲苯中的等摩尔溶液在室温下搅拌 16 小时。汽提出溶剂后得到琥珀色油状物，将其进行制备性高压液相色谱精制 (HPLC) (Waters 硅胶色谱柱; 85/15 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ )。收集各级分，脱除溶剂后得到白色固体标题化合物， $\text{mp}=76-81^\circ\text{C}$ 。

实施例 3

20 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[1-叔丁氧羰基-二氢吡啶-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸的合成

用方法 13 和方法 6 所述程序制得了标题化合物。

NMR 数据如下:

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 8.00$  (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.45 (d, 4H), 7.19 (t, 4H), 6.90 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.00 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.55 (m, 8H), 1.30 (s, 9H).

质谱 : (+) FAB ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  677 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  699.

实施例 4

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-{3-[2-(吗啉-4-基)乙基]-硫脲基}-L-苯基丙氨酸甲酯的合成

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-L-(4-氨基)-苯基丙氨酸甲酯和异硫氰



酸 2-吗啉代乙基酯在甲苯中的等摩尔溶液在室温下搅拌 16 小时。汽提出溶剂后得到的粘性白色物质在乙醚中研制，得到白色粉末， $mp=158-168^{\circ}\text{C}$ 。

#### 实施例 5

- 5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(异-3-吡啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸的合成

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-L-(4-氨基)-苯基丙氨酸甲酯 (9.0g, 20mmol) 与 HOBT (5.0g)、N-Boc-异-3-吡啶甲酸 (4.6g, 20mmol) 和 DCC (5.0g, 24.3mmol) 一起溶解在 300ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中。混合物在室温下搅拌过夜，然后进行过滤和真空浓缩。所得残留物在 10% 柠檬酸和 EtOAc 两相之间进行分配。有机层用  $\text{H}_2\text{O}$ 、饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}$  洗涤，经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥和真空浓缩后得到无定形固体。用方法 6 所述程序将所得到的酯转变为酸。按照方法 10 所述程序制得了固体标题化合物， $mp=125-128^{\circ}\text{C}$ 。

NMR 数据如下：

- 15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 8.60$  (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.00 (m, 5H), 2.60 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 4H)

质谱 : (FAB)  $(\text{M}+\text{H})^+ 543$ .

#### 20 实施例 6

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸的合成

按照实施例 5 (342) 的制备方法，用 N-Boc-L-四氢化异喹啉-3-羧酸代替 N-Boc-异-3-吡啶甲酸制得了无定形固体标题化合物的酯。用方法 6 25 所述程序制得了固体标题化合物， $mp=95^{\circ}\text{C}$ 。

NMR 数据如下：

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 8.05$  (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.18 (m, 6H), 5.60 (d, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.40 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.00 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

30 质谱 : (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+ 691$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ ) $^+ 708$ .



### 实施例 7

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-[2-(吗啉-4-基)乙基]-硫脲基]-L-苯基丙氨酸的合成

用方法 6 所述程序从实施例 4 的产物 (335) 制得了标题化合物。

5 NMR 数据如下:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 Mhz):  $\delta$  = 7.46 (d, 2H,  $J$  = 8.3Hz); 7.28 (d, 2H,  $J$  = 8.5Hz); 7.16 (d, 2H,  $J$  = 6.3Hz); 7.03 (d, 2H,  $J$  = 6.4Hz); 4.25 (dd, 1H,  $J$  = 8.2Hz, 5.1Hz); 3.82 (dd, 1H,  $J$  = 8.3Hz, 4.8Hz); 3.49 (t, 4H,  $J$  = 4.8Hz); 3.47-3.43 (m, 2H); 3.24-3.20 (m, 1H); 3.10-3.03 (m, 2H);  
10 2.80 (dd, 1H,  $J$  = 9.7Hz, 8.8Hz); 2.30-2.29 (m, 3H); 2.25 (s, 3H); 1.72 (s, 1H); 1.69-1.64 (m, 1H); 1.55-1.42 (m, 1H); 1.42-1.30 (m, 1H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3380; 3050; 2960; 2850; 2750; 1675; 1625; 1525; 1450; 1425; 1349; 1300; 1200; 1150; 1100; 850; 800; 675; 600; 550.

质谱 : (+FAB) 602.3 (M-Li); 558.7; 505.0; 445.6; 399.7;  
15 339.2; 283.3; 239.3; 175.1; 133.1.

### 实施例 8

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-[3-(吗啉-4-基)丙基]硫脲基]-L-苯基丙氨酸甲酯的合成

20 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-L-(4-氨基)苯基丙氨酸甲酯和异硫氰酸 3-吗啉代丙酯在甲苯中的等摩尔溶液在室温下搅拌 8 天, 然后回流 1.5 小时。脱除溶剂后将所得残留物进行闪色谱精制 ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ), 得到油状甲酯。

### 25 实施例 9

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-[2-(哌啶-1-基)乙基]硫脲基]-L-苯基丙氨酸的合成

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-L-(4-氨基)苯基丙氨酸甲酯和异硫氰酸 2-哌啶基乙基酯在甲苯中的等摩尔溶液在室温下搅拌 16 小时。混合物经真空浓缩后将所得到的琥珀色油状物进行闪色谱精制 ( $\text{SiO}_2$ ; 25%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ ), 得到白色固体。用方法 6 所述程序制得了固体标题化合物,  $\text{mp}=148-158^\circ\text{C}$ .



NMR 数据如下:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.48 (d, 2H,  $J$  = 8.1Hz); 7.29 (d, 2H,  $J$  = 8.1Hz); 7.17 (d, 2H,  $J$  = 8.1Hz); 7.04 (d, 2H,  $J$  = 8.1Hz); 4.26 (t, 2H,  $J$  = 6.4Hz); 3.83 (t, 2H, 6.6Hz); 3.63 (s, 2H); 3.25-3.24 (m, 2H); 3.09-3.05 (m, 2H); 2.84-2.81 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 1.72 (s, 3H); 1.67-1.66 (m, 2H); 1.53 (s, 4H); 1.39-1.36 (m, 2H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400; 3050; 2960; 1600; 1525; 1475; 1400; 1349; 1250; 1150; 1080; 670; 600; 550.

质谱 : (+FAB) 573 ( $M+Li$ ); 496; 411; 276; 224; 155;

91.

分析 HPLC: (Primesphere C-18, 2.0x150mm; 40/60  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  + 0.1% TFA; 流量 = 0.2 ml  $\text{min}^{-1}$ ): 17.0 分钟停留时间 (94.7% 纯度 ).

### 实施例 10

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酰基-4-[3-[3-(吗啉-4-基)丙基]硫脲基]-L-苯基丙氨酸的合成

用方法 6 所述程序从实施例 8 的产物 (358) 制得了标题化合物.

NMR 数据如下:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.3 (brd s, 1H); 7.72 (m 3H); 7.39 (d, 2H,  $J$ =8Hz); 7.23 (d, 2H,  $J$ =8Hz); 7.01 (d, 2H,  $J$ =8Hz); 4.0 (m 2H); 3.5-3.0 (brd m, 43H); 2.38 (s, 3H); 2.28 (m, 5H); 1.72-1.36 (brd m, 6H).

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3370, 2940, 1650, 1610, 1530, 1510, 1440, 1400, 1345, 1260, 1190, 1160, 1120, 675, 590, 550.

质谱 : (+FAB) 624 ( $[M+Li]^+$ ); 618; 586; 531; 496; 480; 434; 385; 369; 343; 311; 279; ; 224; 221; 187; 155; 115; 100; 91.

HPLC (Nucleosil C-18; 25% MeCN/0.01 M 甲酸铵缓冲液,

pH=3.5; 流量=0.2 ml/min): 9.3 分钟停留时间 (97% 纯度 ).



# 实施例 11

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[2S-1-(甲苯-4-磺酰基)吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸甲酯

5 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(4-氨基)苯基丙氨酸甲酯、N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸、苯并三唑-1-基氧基-三(甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐和三乙胺在乙腈中的等摩尔溶液在氮气保护下在室温下搅拌 16 小时。混合物经真空浓缩后将所得到的琥珀色油状物进行闪色谱精制( $\text{SiO}_2$ ; 6:1 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ )，得到白色固体标题化合物， $\text{mp}=97-99^\circ\text{C}$ 。

## 10 实施例 12

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(3-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸的合成

按照实施例 5 (342) 的制备方法，用 N-Boc-3-哌啶甲酸代替 N-Boc-异-3-哌啶甲酸，制得了白色固体标题化合物。

15 NMR 数据如下：

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 8.57$  (s, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.4 (dd, 4H), 7.15 (d, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.00 (m, 8H), 2.40 (s, 3H), 1.60 (m, 8H).

质谱 : (FAB)  $(\text{M}+\text{H})^+$  543.

20

## 实施例 13

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[2S-1-(甲苯-4-磺酰基)吡咯烷-2-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸的合成

25 用方法 6 所述程序从实施例 11 的产物 (395) 制得了固体标题化合物， $\text{mp} = 160-166^\circ\text{C}$ 。

NMR 数据如下：

30  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 Mhz):  $\delta = 9.87$  (s, 1H); 7.76 (d, 2H,  $J = 2.0\text{Hz}$ ); 7.74 (d, 2H,  $J = 2.6\text{Hz}$ ); 7.62 (d, 1H,  $J = 5.49\text{Hz}$ ); 7.43-7.36 (m, 6H); 7.01 (d, 2H,  $J = 8.6\text{Hz}$ ); 4.20-4.17 (m, 1H); 3.99-3.96 (m, 1H); 3.83 (q, 1H,  $J = 5.3\text{Hz}$ ); 3.43-3.39 (m, 1H); 3.19-3.16 (m, 1H); 3.15-3.11 (m, 1H); 3.07-3.00 (m, 3H); 2.39 (d, 6H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ); 1.85-1.72 (m, 4H); 1.49-1.36 (m, 4H).



IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3350; 3030; 2960; 2850; 1660; 1600; 1525; 1450;  
1425; 1350; 1250; 1160; 1100; 1000; 830; 675; 590; 550.

质谱 : (+FAB) 689.4 (M+Li); 681 (M-H); 673.4; 533.2;  
392.1; 224.0; 91.1

5 分析 HPLC: (Primesphere C18, 2.0x150mm; 40/60 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O +  
0.1% TFA; 流量 = 0.4 ml min<sup>-1</sup>) 11.0 分钟停留时间 (95.8%  
纯度).

#### 实施例 14

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-[3-(2-苯基乙基)脲基]-L-苯基丙  
氨酸的合成

通过使 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-L-(4-氨基)苯基丙氨酸与异  
氰酸苯基乙酯反应 (三乙胺, 甲苯, 回流 1.5 小时) 制得了标题化合物。  
过滤回收所形成的固体物, 用 EtOAc 充分洗涤, 得到白色固体甲酯。用方  
法 6 所述程序制得了标题化合物。

15 NMR 数据如下:

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 12.77 (br s, 1H); 8.38 (s, 1H);  
7.98 (d, 1H, J = 7.9Hz); 7.68 (d, 2H, J = 8.3Hz); 7.39 (d, 2H, J =  
8.1Hz); 7.23 (m, 7H); 7.06 (d, 2H, J = 8.5Hz); 6.02 (t, 1H, J = 5.7Hz);  
4.4 (m, 1H); 4.1 (dd, 1H, J = 3.18, 8.2Hz); 3.26 (m, 3H); 3.1 (m, 1H);  
20 2.98 (dd, 1H, J = 4.94, 13.7Hz); 2.88 (dd, 1H, J = 8.34, 13.83Hz); 2.7 (t,  
2H, J = 7.1Hz); 2.38 (s, 3H); 1.39-1.65 (m, 4H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3380, 2940, 2900, 1740, 1650, 1600, 1550, 1510,  
1350, 1310, 1240, 1190, 1150, 655, 590, 545.

25 质谱 : ((+) FAB, m/e (%)) 601 (85, [M + Na]<sup>+</sup>); 579  
(20 [M+H]<sup>+</sup>).

#### 实施例 15

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(硫代吗啉-3-羧基)-4-(N-叔丁氧羰基-异-3-  
哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸甲酯的合成

30 通过将 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(硫代吗啉-3-羧基)-L-对氨基-苯基丙  
氨酸甲酯 (1 当量) 与 Et<sub>3</sub>N (1.1 当量, 600ml) 和适当的酰氯 (1.1 当量)  
一起溶解在二氯甲烷中制得了标题化合物。分离出的标题物质呈固体, 收  
率 90% (1.95g, 3.55mmol), mp = 191 - 193°C.



NMR 数据如下:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.43, (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.43 (m, 5H), 2.16 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 1.43 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.6, 172.1, 171.8, 168.3, 167.9, 155.3, 145.1, 137.9, 137.2, 131.9, 130.9, 130.5, 130.4, 127.7, 120.7, 80.3, 61.0, 56.0, 54.4, 53.9, 53.2, 53.1, 44.5, 44.1, 37.8, 37.2, 29.1, 29.0, 26.1, 25.5, 25.3, 22.2, 21.7, 14.8.

#### 实施例 16

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(1,1-二氧化硫代吗啉-3-羧基)-4-(N-叔丁氧羧基-异-3-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸的合成

按照 Larsson 和 Carlson (Acta Chemica Scan. 1994 年第 48 期. 522 页) 所述程序从实施例 15 (557) 进行制备, 随后使甲酯水解便制得了标题化合物。

NMR 数据如下:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.51 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.94-3.56 (m, 3H), 3.72-3.36 (m, 2H), 3.02-2.65 (m, 6H), 2.31 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.44 (m, 3H), 1.25 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  176.4, 176.3, 174.5, 174.4, 168.4, 168.2, 157.0, 146.8, 139.3, 137.9, 137.8, 134.2, 132.0, 131.5, 129.2, 122.1, 121.8, 81.7, 57.7, 57.6, 55.6, 55.4, 51.6, 51.5, 51.4, 51.4.

#### 实施例 17

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(硫代吗啉-3-羧基)-4-(N-叔丁氧羧基-异-3-哌啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸的合成

按照实施例 5 (342) 所述的制备程序制得了标题化合物。

NMR 数据如下:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.60 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.89 (m, 3H), 3.09 (m, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

5  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  176.3, 174.7, 170.8, 170.6, 157.0, 146.1, 139.3, 138.9, 134.3, 131.7, 131.5, 129.1, 122.0, 121.8, 81.7, 56.9, 55.7, 55.3, 45.4, 45.3, 45.2, 42.6, 38.3, 37.9, 30.2, 29.3, 28.6, 28.3, 26.8, 26.7, 22.2.

### 实施例 18

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(硫代吗啉-3-羧基)-4-(异-3-吡啶酰氨基)-L-

### 10 苯基丙氨酸的合成

按照实施例 5 (342) 所述的制备程序制得了标题化合物。

NMR 数据如下:

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.49 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.84 (m, 5H), 2.53 (m, 4H), 2.20 (m, 4H), 1.83 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  174.6, 147.6, 170.9, 170.8, 170.7, 170.7, 146.1, 139.5, 139.1, 139.1, 138.9, 138.8, 134.5, 134.5, 131.7, 131.6, 131.5, 130.5, 129.8, 129.0, 126.9, 122.0, 121.8, 56.9, 56.8, 55.6, 55.6, 55.2, 45.4, 45.1, 44.9, 42.2, 38.3, 37.9, 29.6, 28.4, 27.2, 26.8, 26.7, 22.1, 22.1.

20

### 实施例 19

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(1,1-二氧化硫代吗啉-3-羧基)-4-(异-3-吡啶酰氨基)-L-苯基丙氨酸的合成

用方法 10 所述程序从实施例 16 的产物 (560) 制得了标题化合物。

25 NMR 数据如下:

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.54 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.74-3.27 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.72 (m, 4H).

30  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  174.7, 174.6, 174.5, 174.4, 168.5, 168.5, 146.9, 139.1, 137.9, 134.4, 132.0, 131.6, 129.2, 122.1, 121.9, 27.8, 27.6, 55.6, 55.4, 51.6, 51.5, 51.4, 44.9, 43.8, 43.6, 42.2, 38.1, 38.0, 27.2, 22.2.



### 实施例 20

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧化)硫代吗啉-3-羧基]-L-4-(异-3-哌啶酰氨基)苯基丙氨酸乙酯的合成

5 通过相应的吡啶衍生物在 MeOH(10ml) 中用催化量的 10% Pd/C 进行加氢制得了标题化合物。加氢反应在室温下在约 40PSi 压力下进行 12 小时。反应混合物通过硅藻土过滤，减压蒸出溶剂后得到标题化合物。

NMR 数据如下:

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.79 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 5.19 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.67 (m, 10 1H), 3.48 (m, 2H), 3.29-2.74 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 2.05 (m, 5H).  
<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 167.9, 166.1, 161.9, 161.7, 140.1, 140.0, 132.4, 131.1, 127.5, 125.2, 125.1, 124.6, 122.4, 122.3, 115.2, 115.0, 56.3, 50.7, 48.9, 44.8, 44.5, 37.9, 36.7, 36.5, 35.1, 31.1, 22.2, 20.2, 15.1, 8.0.

### 15 实施例 21

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧化)硫代吗啉-3-羧基]-L-4-(异-3-哌啶酰氨基)苯基丙氨酸异丙酯的合成

按照实施例 16 (560) 所述的制备程序制得了标题化合物。

NMR 数据如下:

20 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.72(m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.00-2.64 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (m, 4H), 1.08 (m, 6H).  
<sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 74.3, 174.3, 172.1, 172, 168.2, 168.1, 146.5, 25 146.4, 138.8, 138.8, 137.6, 137.5, 133.8, 133.8, 131.6, 131.5, 131, 128.8, 128.7, 121.6, 121.4, 70.8, 70.8, 57.1, 57, 55.4.

### 实施例 22

30 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1,1-二氧化)硫代吗啉-3-羧基]-L-4-(异-3-哌啶酰氨基)苯基丙氨酸环戊酯的合成

按照实施例 16 (560) 所述的制备程序制得了标题化合物。

NMR 数据如下:



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.78 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 5.16 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.36-4.19 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.13-2.88 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 1.82-1.60 (m, 12H).

5

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  174.3, 172.5, 172.4, 168.3, 168.2, 146.5, 146.4, 138.8, 138.8, 137.7, 137.6, 133.9, 131.6, 131.5, 131.1, 128.8, 128.7, 121.6, 121.4, 80.1, 80, 67, 57.2, 55.5, 55.4, 51.2.

### 实施例 23

10 N-(甲苯-4-磺酰基)-L-[(1, 1-二氧代)硫代吗啉-3-羰基]-L-4-(异-3-吡啶酰氨基)苯基丙氨酸正丁酯的合成

按照实施例 16 (560) 所述的制备程序制得了标题化合物。

NMR 数据如下:

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9.89 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.17-2.70 (m, 8H), 2.42 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.93 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  174.4, 172.2, 172.6, 168.3, 168.2, 146.5, 146.4, 138.9, 137.6, 137.6, 133.8, 131.6, 131.5, 131, 128.8, 128.7, 121.7, 121.6, 121.5, 121.4, 66.5, 57.1, 55.5, 55.3, 51.1, 51.1.

20

### 实施例 24

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-脯氨酸-4-(4-甲基吡啶-1-基羰氨基)-L-苯基丙氨酸异丙酯的合成

25 通过将 1.0 当量的 Ts-Pro-4-氨基-Phe 异丙酯和 1.0 当量的氯甲酸 4-硝基苯酯混合到  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中制得标题化合物。该混合物用橡皮塞塞紧。装上  $\text{N}_2$  气管。将烧瓶浸没在 4:1 的水/EtOH + 干冰的淤浆中, 搅拌, 使之冷却至  $-15^\circ\text{C}$ 。在搅拌下在几分钟内加入 2.5 当量  $\text{Et}_3\text{N}$ , 然后在  $-10 \sim -15^\circ\text{C}$  继续搅拌 1 小时。在搅拌下在 3 分钟内加入 1.0 当量的 N-甲基吡啶。搅拌过夜, 同时温热至室温。混合物用 700ml 己烷稀释, 然后用 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  反  
30 复洗涤若干次, 直至水层中黄色(4-硝基苯酚)完全消失为止。然后用饱和  $\text{NaCl}$  洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤及蒸发。将所得物质溶于乙醇中, 并进行蒸发, 除去  $\text{Et}_3\text{N}$ 。再重复一次该操作步骤。将所得物质溶于乙醇中, 在搅



拌下加入水，使之沉淀出固体或油状物。如果沉淀出来的是油，则将其猛烈搅拌，使之凝固。过滤分离出固体物。再重复一次溶解、沉淀和过滤操作步骤。用水淋洗以除去痕量黄色。经高真空干燥至恒重后得到白色固体标题化合物。

5 NMR 数据如下：

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ :  $\delta$  8.43 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.86 (sept, 1H), 4.38 (q, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 5H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.29-2.26 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.65-1.41 (m, 4H), 1.16 (d, 3H), 1.11 (d, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ :  $\delta$  171.2, 170.8, 155.1, 143.7, 139.2, 134.1, 130.2, 130.0, 129.3, 129.3, 127.6, 119.4, 68.2, 61.2, 54.5, 53.7, 49.0, 45.7, 43.6, 35.9, 30.5, 23.8, 21.5, 21.4, 21.0.

15 实施例 25

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(5, 5-二甲基)硫杂脯氨酸基-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1, 2, 3, 4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸叔丁酯的合成  
实施例 6 所述的制备程序，使用适当的替代物制得了标题化合物。mp = 94 - 96℃.

20 实施例 26

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(5, 5-二甲基)硫杂脯氨酸基-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1, 2, 3, 4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基]-D-苯基丙氨酸叔丁酯的合成  
在 0℃ (在冰浴中) 将起始原料 (2R)-3-(4-氨基苯基)-2-{[(4R)-5, 5-二甲基-3-(甲苯-4-磺酰)-噻唑烷-4-羧基]-氨基}-丙酸叔丁酯 (630mg)、Boc-L-1, 2, 3, 4-四氢化异喹啉-3-羧酸 (377mg)、4-甲基吗啉 (0.52ml) 和 DMF (10ml) 加在一起。10 分钟后撤除冰浴，在室温下将反应混合物搅拌 20 小时。加入乙酸乙酯 (25ml)，所得混合物依次用柠檬酸溶液 (5%、30ml×2)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (×2) 和食盐水洗涤，然后用  $\text{MgSO}_4$  干燥。真空脱除溶剂后  
25 所得残留物用逆相 HPLC 精制。溶剂是  $\text{CH}_3\text{CN}$ /水 (75-95%  $\text{CH}_3\text{CN}$ )。停留时间为 13 分钟。以冷冻干燥后得到 20mg 标题化合物，mp = 94 - 96℃.



# 实施例 27

N-(甲苯-4-磺酰基)-L-(5,5-二甲基)硫杂脯氨酸-4-[3S-2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-羧酰氨基]-L-苯基丙氨酸叔丁酯的合成

在 0℃ (在冰浴中) 将起始原料(2R)-3-(4-氨基苯基)-2-{[(4R)-5,5-二甲基-3-(甲苯-4-磺酰)-噻唑烷-4-羧基]-氨基}-丙酸叔丁酯(630mg)、3,4-二氢化-1H-异喹啉 2-羧酸叔丁酯(377mg)、4-甲基吗啉(0.52ml)和 DMF(10ml)加在一起。10 分钟后撤除冰浴, 在室温下将反应混合物搅拌 20 小时。加入乙酸乙酯(25ml), 所得混合物依次用柠檬酸溶液(5%、30ml×2)、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(×2)和食盐水洗涤, 然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。经过滤真空脱除溶剂后所得残留物用逆相 HPLC 精制。溶剂是 CH<sub>3</sub>CN/水(75-95% CH<sub>3</sub>CN)。停留时间为 12 分钟。产物(30mg)在 0.5 毛真空下冷冻干燥, mp = 94 - 96 °C。

用上述方法制备的其它化合物包括下面表 II 中所列出的那些化合物。

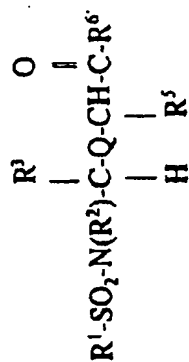
15

20

25

30





在所有情况下, Q是 -C(O)NH-

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	实施例 序号
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[-NHC(O)-(N-Boc)-L- 吡咯烷-2-基]-苄基-	-OCH <sub>3</sub>	28
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[-NHC(O)-3-(N-Boc)-哌啶基]-苄基-	-OH	29
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(哌啶-4-基)C(O)NH]-苄基-	-OCH <sub>3</sub>	30
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-哌啶-4-基)C(O)NH]-苄基-	-OH	31



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	实施例 序号
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc-哌啶-4-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	32
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc-哌啶-4-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	33
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc-哌啶-4-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	34
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc-哌啶-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	35
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc-吡咯烷-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	36
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc-吡咯烷-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	37
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-哌啶-4-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	38



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	实施例 序号
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-吡咯烷-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	39
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(Et) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(S)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	40
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-4-羟基吡咯烷-2-基) C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	41
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[φCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(S)NH-]苄基-	-OH	42
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(全氢化吡啶-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	43
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[φCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(S)NH-]苄基-	-OH	44
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>1</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-全氢化吡啶-2-基)- C(O)NH-]苄基-	-OH	45



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	实施例 序号
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(4-羟基吡咯烷-2-基)- C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	46
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -(EtNHC(S)NH) 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	47
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-4-羟基吡咯烷-2-基)- C(O)NH-] 苄基-	-OH	48
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(Et) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(S)NH-] 苄基-	-OH	49
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -(φCH <sub>2</sub> NHC(S)NH) 苄基-	OCH <sub>3</sub>	50
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(1-Boc-哌啶-2-基) C(O)NH-] 苄基-	-OH	51
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>m</i> -[(哌啶-2-基) C(O)NH-] 苄基-	-OH	52



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	实施例 序号
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -[(3-Boc-噻唑烷-4-基) C(O)NH-]苄基-	-OH	53
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -[(3-Boc-噻唑烷-4-基) C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	54
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -(CH <sub>3</sub> -NHC(S)NH)苄基-	-OH	55
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -(φCH <sub>2</sub> NHC(S)NH)苄基-	-OH	56
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> -S-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - (L-5,5-二甲基噻 唑烷-4-基)			<i>p</i> -[(吡啶-4-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	57
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -[(吡咯烷-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	58
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)			<i>p</i> -[(1,4-二(BOC)哌嗪-2-基)- C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	59



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	实施例 序号
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1,4-二(BOC)哌啶-2-基)- C(O)NH-]苄基-	-OH	60
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(哌啶-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	61
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-哌啶-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	62
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(哌啶-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	63
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-哌啶-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	64
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-2,3-二氢吡啶-2-基)- C(O)NH]-苄基-	-OH	65
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Cbz-哌啶-4-基)C(O)NH-]苄基-	-OH	66



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	实施例 序号
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	H	叔丁基	<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-]苄基-	-OH	67
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - (L-4,4- 二甲基吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-]苄基-	-OH	68
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		<i>p</i> -(2-Boc-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-基- C(O)NH-)苄基-	-OH	69
<i>p</i> -Br-φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-]苄基-	-OH	70
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - (L-4,4- 二甲基吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc- 哌啶-4-基 )C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	71
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1- 苄基哌啶-4-基 )C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>3</sub>	72
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - (L-4,4- 二甲基吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	73



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	实施例 序号
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(4-羟基吡咯烷-2-基)- C(O)NH-]苄基-	-OH	74
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(吡啶-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	75
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-吡啶-2-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	76
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -(2-Boc-1,2,3,4-四氢化异喹啉-3-基- C(O)NH-)苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	77
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> - (L-1,1-二氧代硫代 吗啉-3-基)		<i>p</i> -[(1-甲氧羰基吡啶-4-基) C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	78
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(4-苄基吡啶-4-基)C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	79
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(4-苄基-1-Boc-吡啶-4-基)- C(O)NH-]苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	80



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	实施例 序号
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -Φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	81
Φ-CH <sub>3</sub> -	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -(1-Boc-1,2,3,4-四氢化喹啉-2-基- C(O)NH-) 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	82
Φ-CH <sub>3</sub> -	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc- 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	83
Φ-CH <sub>3</sub> -	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	84
Φ-CH <sub>3</sub> -	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -(1-Boc-1,2,3,4-四氢化喹啉-2-基- C(O)NH-) 苄基-	-OH	85
Φ-CH <sub>3</sub> -	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc- 哌啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	86
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -Φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Boc-4- 苄基哌啶-4-基)- C(O)NH-] 苄基-	-OH	87



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	实施例 序号
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-Cbz- 吡啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	88
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 吡咯烷-2-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OH	89
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - (L-1,1- 二氧代硫代 吗啉-3-基)		<i>p</i> -[( 吡啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	90
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	CH <sub>3</sub> -	叔丁基-	<i>p</i> -[(1-Cbz- 吡啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	91
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - (Cbz)NHCH <sub>2</sub> - [L-4-N-(Cbz)- piperiziny]]		<i>p</i> -[(1-Cbz- 吡啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	92
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[( 吡啶-4-基 )NH(O)C-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	93
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ-	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> - (L-piperiziny)]		<i>p</i> -[( 吡啶-4-基 )C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	94



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	实施例 序号
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(1-环丙基吡啶-4-基)- C(O)NH-] 苄基-	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	95
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(吡咯烷-1-基)C(O)NH-] 苄基-	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	96
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(吡啶-1-基)C(O)NH-] 苄基-	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	97
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(2-甲基吡咯烷-1-基)- C(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	98
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -{[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC(S)] <sub>2</sub> N-} 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	99
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -φ	R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> = 环 3碳原子 (L-吡咯烷基)		<i>p</i> -[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC(O)NH-] 苄基-	-OCH <sub>3</sub>	100



## 实施例 101

备选化合物与 VLA-4 结合的离体测定试验

用一种离体试验来评价备选化合物与  $\alpha_4\beta_1$  整合蛋白的结合。在这种试验中能结合的化合物，可以用来按常用试验（例如竞争结合试验）评价生物样品中的 VCAM-1 水平。这种试验对低达约 1 nM 的  $IC_{50}$  值是灵敏的。

$\alpha_4\beta_1$  整合蛋白的活性是通过可溶性 VCAM-1 与 Jurkat 细胞（例如美国类型培养物收藏号 TIB 152、TIB 153、和 CRL 8163）即一种表达了高水平  $\alpha_4\beta_1$  整合蛋白的人体 T 细胞株的相互作用来测定的。VCAM-1 能以一种依赖于  $\alpha_4\beta_1$  整合蛋白的方式与该细胞表面相互作用（Yednock 等人，J. Biol. Chem., 1995, 270: 28740）。

重组体可溶 VCAM-1 被表达为一种嵌合型融合蛋白，在 N 末端含有七个细胞外 VCAM-1 区域结构，而在 C 末端含有人体 IgG<sub>1</sub> 重链恒定区域。这种 VCAM-1 融合蛋白是用同上 Yednock 所述方法制作和精制的。

Jurkat 细胞是在同以上 Yednock 所述的、补充了 10% 胎牛血清、青霉素、链霉素和谷氨酰胺的 RPMI 1640 中生长的。

Jurkat 细胞与 1.5 mM  $MnCl_2$  和 5  $\mu$ g/mL 15/7 抗体一起在冰上温育 30 分钟。 $Mn^{+2}$  能使受体活化以加强配位体结合，而 15/7 是一种单克隆抗体，后者认识一种活化/配位体占据的  $\alpha_4\beta_1$  整合蛋白构象，并将该分子锁进这种构象中，从而稳定了 VCAM-1/ $\alpha_4\beta_1$  整合蛋白相互作用。Yednock 等人，同上。其它研究者已经制备了与 15/7 抗体类似的抗体（Lugue 等人，1996, J. Biol. Chem. 271: 11067），也可用于这种试验。

然后，细胞与用标准 5 点系列稀释法配制的、范围为 66  $\mu$ M - 0.01  $\mu$ M 的不同浓度备选化合物一起在室温温育 30 分钟。然后向 Jurkat 细胞中添加 15  $\mu$ L 可溶重组体 VCAM-1 融合蛋白，并在冰上温育 30 分钟（Yednock 等人，同上）。

然后，细胞洗涤两次，以 1:200 重新悬浮于 PE - 共轭的山羊 F(ab')<sub>2</sub> 抗小鼠 IgG Fc（Immunotech 公司，Westbrook, ME）中，并在冰上在黑暗中温育 30 分钟。细胞洗涤两次，用标准荧光活化细胞分选器（“FACS”）分析法分析，如同上 Yednock 等人所述。



IC<sub>50</sub> 小于约 15 $\mu$ M 的化合物具有对 $\alpha_4\beta_1$ 的结合亲和力。

当用这种试验测试时，实施例 1 - 97 中每一种化合物的 IC<sub>50</sub> 均为 15 $\mu$ M 或以下。

5 实施例 102

备选化合物与 $\alpha_4\beta_1$ 结合的离体饱和测定试验

以下描述一种离体试验，以测定一种化合物在下一个实施例中所述的实验自免疫脑脊髓炎（“EAE”）模型中或在其它活体模型中有活性所需的血浆水平。

- 10 对数生长 Jurkat 细胞洗涤，并重新悬浮于含有 20 $\mu$ g/mL 15/7 抗体（如以上实施例中所述）的正常动物血浆中。

Jurkat 细胞以两倍稀度或者进入正常血浆样品中，其中以用制作标准曲线用的标准 12 点系列稀释法配制的，范围为 66 $\mu$ M - 0.01 $\mu$ M 的不同浓度含有已知备选化合物数量，或者进入从用备选化合物治疗的动物的末梢血液得到的血浆样品中。

然后，细胞在室温温育 30 分钟，用含有 2% 胎牛血清和氯化钙与氯化镁各 1mM 的磷酸盐缓冲食盐水（“PBS”）（试验介质）洗涤 2 次，以除去未结合的 15/7 抗体。

- 20 然后，使这些细胞以 1 : 200 暴露于藻红蛋白共轭的山羊 F(ab')<sub>2</sub> 抗小鼠 IgG Fc（Immunotech 公司，Westbrook, ME），后者已通过与来自正在研究的动物种的 5% 血清共温育而吸附了任何非专一交叉反应性的部分，并在黑暗中以 4 $^{\circ}$ C 温育 30 分钟。

细胞用试验介质洗涤两次，并重新悬浮于其中。然后，用 Yednock 等人，J. Biol. Chem., 1995, 270: 28740 中所述的标准荧光活化细胞分

25 拣器（“FACS”）分析法，对其进行分析。

然后，将数据诸如以正常剂量 - 响应方式绘制成荧光对剂量关系图。导致该曲线上平台的剂量水平代表在活体模型中获得疗效所需的水平。

- 30 这种试验也可以用来测定使其它整合蛋白，例如 $\alpha_9\beta_1$ 整合蛋白，即与 $\alpha_4\beta_1$ 关系最密切的整合蛋白的结合部位饱和所需要的血浆水平（Palmer 等人，1993, J. Cell Bio., 123: 1289）。这样的结合能预测对 $\alpha_9\beta_1$ 整合蛋白介导的炎性病症的活体效用，其中包括例如慢性哮喘并



发气道超反应性和闭塞，动脉粥样硬化中平滑肌细胞增生，血管成形术后的血管闭塞，作为肾病的结果的纤维变性和肾小球结疤，主动脉瓣狭窄，类风湿性关节炎中滑液膜肥大，以及溃疡性肠性和节段性回肠炎进展时并发的炎症和结疤。

5 因此，上述试验可以用人体结肠癌细胞株，即用 cDNA 编码 $\alpha_9$ 整合蛋白转染的 SW 480 (ATTC # CCL 228) (Yokosaki 等人, 1994, J. Biol. Chem., 269: 26691)，代替 Jurkat 细胞来进行，以测定 $\alpha_9\beta_1$ 的结合。作为对照，可以使用能表达其它 $\alpha$ 和 $\beta_1$ 亚单元的 SW 480 细胞。

10 因此，本发明的另一个方面涉及哺乳动物患者中疾病的治疗方法，该疾病是 $\alpha_9\beta_1$ 介导的，而该方法包括对所述患者给药一治疗有效量的本发明化合物。这样的化合物较好以本文中以上所述的药物组合物给药。有效日剂量将取决于患者的年龄、体重、病情，这些因素可以容易地由主治临床医生确认。然而，在一种较好的实施方案中，这些化合物的给药量是约 20 ~ 500 $\mu$ g/kg/日。

### 15 实施例 103

#### 活体评估

20 用标准多硬化症模型，即实验自免疫（或过敏性）脑脊髓炎（“EAE”），来确定备选化合物减少大鼠或豚鼠中运动损伤的效果。运动损伤减少是以阻止白细胞与内皮细胞之间的粘连为依据的，而且与备选化合物的抗炎活性相关。这种模式以前是由 Keszthelyi 等人，Neurology, 1996, 47: 1053 - 1059 描述的，而且能测定疾病发作的延迟。

25 将成年 Hartley 豚鼠的脑和脊髓用等体积的磷酸盐缓冲食盐水均化。向均化物中添加等体积的佛洛因德全佐剂（100mg 结核分枝杆菌加 10mL 佛洛因德不完全佐剂）。混合物用一台蠕动泵使之反复通过 20mL 针筒循环约 20 分钟，进行乳化。

30 雌性 Lewis 大鼠（2 ~ 3 个月大，170 ~ 220g）或 Hartley 豚鼠（20 天大，180 ~ 200g）用异氟甲氧氟烷麻醉，并在每个胁腹进行该乳液的三次注射，每次 0.1 mL。大约 9 天后看到运动损伤发作。

备选化合物处理始于第 8 天，即症状临发作前。化合物是经皮下（“SC”）、经口（“PO”）或经腹膜内（“IP”）给药的。给药剂



量范围是 10mg/kg - 200mg/kg, 每日两次, 给药 5 天, 典型剂量为 10 - 100mg/kg SC, 10 - 50mg/kg PO, 和 10 - 100mg/kg IP.

抵御  $\alpha_4\beta_1$  整合蛋白的抗体 GG 5/3 (Keszthelyi 等人, Neurology, 1996, 47: 1053 - 1059) (能延缓症状发作) 用来作为阳性对照, 而且在第 8 天和第 11 天经皮下注射 3mg/kg.

每日测定一次体重和运动损害. 运动损害按下列临床分值评定:

0	无变化
1	尾巴无力或麻醉
2	后肢无力
10 3	后肢麻醉
4	濒死或死亡

一种备选化合物若能延缓症状发作, 例如与对照组相比, 能产生不大于 2 的临床分值或减慢体重损失, 则认为它是有效的.

## 15 实施例 104

### 哮喘模型

$\alpha_4\beta_1$  介导的炎性病症包括, 例如, 慢性哮喘并发的气道超反应性和闭塞. 以下描述的哮喘模型可以用来研究本发明化合物用于治疗哮喘的活体效果.

20 按照其全文均列为本文参考文献的 Abraham 等人 [J. Clin. Invest., 93: 776 - 787 (1994)] 和 Abraham 等人 [Am. J. Respir Crit Care Med., 156: 696 - 703 (1997)] 所述的程序, 本发明化合物配制成气雾剂, 并给对猪蛔虫抗原过敏的绵羊给药. 能减少中期抗原诱发支气管反应和/或能阻止晚期气道反应, 例如, 对抗原诱发晚期反应和气道超反  
25 应性 ("AHR") 有保护效果的化合物, 就认为在本模型中是有效的.

已显示出对所吸入的猪蛔虫抗原会产生早期和晚期支气管反应的绵羊, 用来研究备选化合物的气道疗效. 在用 2% 利多卡因进行鼻道局部麻醉之后, 一根气球导管经由一个鼻孔向前插入食管下部. 然后, 以一根软光纤支气管镜作为引导, 经由另一个鼻孔, 给这些动物插入一根有  
30 套的气管内管.

按照 Abraham (1994) 的方法估计胸膜压力. 气雾剂 (见以下配方) 是用一次性医用喷雾器产生的, 能提供用阶式碰撞取样器测定时质



均空气动力学直径为  $3.2\mu\text{m}$  的气雾剂。该喷雾器连接到一个由电磁阀和压缩空气源 (20 psi) 组成的剂量计系统上。该喷雾器的产生导入一个塑料 T 形管中, 后者的一端连接到一个活塞式呼吸器的呼吸口。该电磁阀在呼吸器的呼吸周期开始时启动 1 秒钟。气雾剂以  $V_T$  为 500mL 和速率为 20 次呼吸/分钟输送。使用 0.5% 碳酸氢钠溶液单独作为对照。

为了评价支气管反应性, 可以按照 Abraham (1994) 的方法产生卡巴可 (碳酸胆碱) 的蓄积浓度-响应曲线。可以在治疗开始前后和抗原激惹后 24 小时进行支气管活体检查。支气管活体检查可以按照 Abraham (1994) 的方法进行。

也可以按照 Abraham (1994) 的方法进行牙槽巨噬细胞的活体粘连研究, 和计算粘连细胞的百分率。

气雾剂配方

浓度为 30.0mg/mL 的备选化合物在 0.5% 碳酸氢钠/食盐水 (w/v) 中的溶液是用下列程序制备的:

15      A. 0.5% 碳酸氢钠/食盐水储备溶液的制备: 100.0mL

成分	克/100.0 mL	最终浓度
碳酸氢钠	0.5g	0.5%
食盐水	适量添加到 100.0 mL	适量添加到 100%

程序:

1. 添加 0.5g 碳酸氢钠到一个 100mL 容量瓶中。
2. 添加大约 90.0mL 食盐水, 超声振荡直至溶解。
3. 用适量食盐水补足到 100.0mL, 充分混合。

20      B. 30.0mg/mL 备选化合物的制备: 10.0mL

成分	克/10.0 mL	最终浓度
备选化合物	0.300g	30.0mg/mL
0.5% 碳酸氢钠/食盐水储备溶液	适量添加到 10.0 mL	适量添加到 100%

程序:

1. 添加 0.300g 备选化合物到一个 10.0mL 容量瓶中。
2. 添加大约 9.7mL 0.5% 碳酸氢钠/食盐水储备溶液。
3. 超声振荡, 直至备选化合物完全溶解。



4. 用适量 0.5% 碳酸氢钠/食盐水储备溶液补足到 10.0mL, 充分混合.

采用一种常用经口配方, 本发明化合物在这个模型中会是有效的.